Mémoire de fin d'études réalisé pour l'obtention du diplôme de
Praticien de Santé Naturopathe – Collège CENATHO Daniel Kieffer

La psychoneuro-immunologie :

Synthèse scientifique des relations physiologiques entre système nerveux et système immunitaire et applications naturopathiques

Directeur de mémoire : Dr Gilles Pentecôte

Mémoire remis le 11 Juin 2013

Marine DODET

Promotion Bionysos 2013

06 43 93 86 36

marine.naturo73@gmail.com

« Comment espérer qu'un jour l'Homme que nous portons tous en nous puisse se dégager de l'animal que nous portons également si jamais on ne lui dit comment fonctionne cette admirable mécanique que représente son système nerveux ? Comment espérer voir disparaître l'agressivité destructrice, la haine, la violence et la guerre ? N'est-il pas indispensable de lui montrer combien aux yeux de la science peuvent paraître mesquins et ridicules les sentiments qu'on lui a appris à considérer souvent comme les plus nobles sans lui dire que c'est seulement parce qu'ils sont les plus utiles à la conservation des groupes et des classes sociales, alors que l'imagination créatrice, propriété fondamentale et caractéristique de son cerveau, n'est le plus souvent, c'est le moins qu'on puisse dire, absolument pas exigée pour faire un honnête homme et un bon citoyen. »

Henri Laborit (1914-1995), L'agressivité détournée

« J'ai décidé d'être heureux parce que c'est bon pour la santé. »

Voltaire (1694-1778)

Sommaire

Sommaire ____ *1*

Abréviations ____ *5*

Introduction ____ *6*

I- Bref historique du développement de la psycho-neuro-immunologie PNI ____ **7**

II- Qu'est-ce que le stress ? ____ **9**

A- Les phases du stress ____ 9

1. La phase d'alarme ____ 9
2. La phase de résistance ____ 9
3. La phase d'épuisement ____ 10

B- Les évènements de vie ____ 10

C- Différents types de stress d'intensités différentes ____ 11

1. La réponse adaptée ____ 11
2. La fuite « réussie » ____ 11
3. La lutte « réussie » ____ 11
4. L'inhibition de l'action ____ 12

Chapitre I- Rappels anatomophysiologiques sur les Systèmes Nerveux, Endocrinien et Immunitaire ____ *13*

I- Le système nerveux ____ **13**

A- Structures et fonction du SN ____ 13

B- L'organisation du SN ____ 14

C- Le système nerveux autonome ____ 15

1. L'anatomie des voies motrices autonomes ____ 15
2. Les neurotransmetteurs et récepteurs du SNA ____ 16
3. Les effets physiologiques du SNA ____ 16
4. La régulation du SNA par les centres supérieurs ____ 17

D- Le « cerveau des émotions » ____ 18

1. Quelques raisons d'un succès ____ 18
2. Un système limbique aux contours bien flou ____ 18
3. Les problèmes associés au « cerveau reptilien » ____ 19
4. Pas de hiérarchie stricte ____ 19
5. Alors, le « cerveau émotionnel » ? ____ 19

II- Le système endocrinien ____ **21**

A- Les glandes endocrines et l'activité hormonale ____ 21

1. Les structures endocrines ____ 21
2. Hormones circulantes et hormones locales ____ 22
3. Classification et mode d'action des hormones ____ 22

B- L'hypothalamus et l'hypophyse ____ 23

C- Les glandes surrénales 25
1. La corticosurrénale 25
2. La médullosurrénale 27

III- Le système immunitaire 27
A- La résistance non spécifique : les défenses innées 28
1. La première ligne de défense : la peau et les muqueuses 29
2. La seconde ligne de défense : les défenses non spécifiques internes 29
B- La résistance spécifique : l'immunité acquise 30
1. La maturation des lymphocytes B et T 31
2. Les différents types de réponse immunitaire 31
3. Voyage à l'intérieur du corps 32
4. Les cytokines 33
5. La mémoire immunitaire 34
C- Le caractère central du contexte 34

Chapitre II- Les mécanismes des interactions neuro-immunes, dans leur compréhension actuelle 36

I- Les mécanismes neuro-immuns généraux 36
A- La communication dans la réponse immunitaire 37
B- L'immuno-régulation hormonale 39
C- L'immuno-régulation par neuropeptides et NT 41
D- Lorsque la réciproque compte aussi, ou l'effet du SI sur le SNC 42

II- Les mécanismes neuro-immuns lors de l'infection/maladie 45
A- La phase fébrile aiguë 45
B- Dans quelques pathologies 47
1. Les pathologies auto-immunes 49
2. Les cancers 50
3. Les pathologies inflammatoires chroniques 51
4. Les pathologies gastro-intestinales 52
5. Douleurs et fibromyalgie 52
6. Diabète et résistance à l'insuline 53
C- Le cas du stress aigu et chronique 53
1. Stress : médiateurs et différences individuelles 54
2. Inhibition ou activation du SI : facteurs et conséquences pour la santé 56
3. La redistribution des cellules immunitaires dans l'organisme 57
4. Le stress chronique inhibe la protection immunitaire et accentue les réponses immunopathologiques 57
5. Les effets contrastés des glucocorticoïdes sur le SI 58
6. Le continuum stress – SI 59

III- Une application directe : l'effet placebo 61
A- Définitions et propriétés 61
B- Mécanismes d'action 64
1. Attentes, suggestion et conditionnement 64
2. Les mécanismes physiologiques de l'effet placebo 65
3. Les mécanismes physiologiques de l'effet nocebo 68
4. L'effet placebo immuno-modulateur chez l'humain 70

C- Et au-delà de l'effet placebo ? Les autres effets non spécifiques _____ 71

Chapitre III- L'influence des trois techniques naturopathiques majeures sur le SI_____ 75

I- L'hygiène alimentaire et le SI _____ 75

A- Nutriments et SI _____ 76

1. Les calories _____ 76
2. Les sucres _____ 76
3. Les protéines et acides aminés _____ 77
4. Les graisses _____ 78
5. Les vitamines _____ 79

La vitamine B12 _____ 79

La vitamine A et le rôle des muqueuses _____ 79

La vitamine E, un puissant immunostimulant _____ 80

La vitamine C, contre les infections _____ 81

La vitamine D _____ 81

6. Les minéraux _____ 82

Le sélénium _____ 82

Le zinc _____ 82

B- Régimes alimentaires et SI _____ 84

1. Régime alimentaire et inflammation _____ 84

Et quand le stress s'en mêle… _____ 84

2. Régime alimentaire et maladies auto-immunes _____ 85

Le régime Seignalet _____ 86

C- A propos de la qualité sanitaire des aliments _____ 87

Les allergies _____ 87

Les maladies auto-immunes _____ 88

Les maladies immunodépressives _____ 88

II- L'activité physique et la réponse immunitaire _____ 89

A- Exercice et immunité innée _____ 89

1. Cas d'un exercice ponctuel et intense _____ 90

Sur les neutrophiles _____ 90

Sur les monocytes et macrophages _____ 90

Sur les cellules dendritiques _____ 90

Sur les cellules NK _____ 91

2. Cas d'un entrainement sportif régulier _____ 91

Sur les neutrophiles _____ 91

Sur les monocytes et macrophages _____ 91

Sur les cellules dendritiques _____ 91

Sur les cellules NK _____ 91

B- Exercice et immunité acquise _____ 92

1. Cas d'un exercice ponctuel et intense _____ 92

Sur le nombre de LT et LB _____ 92

Sur le fonctionnement des LT et LB _____ 93

C- Exercice et immunité des muqueuses _____ 94

D- Les effets anti-inflammatoires de l'activité physique _____ 94

E- Activité physique et cancer _____ 96

F- Activité physique et relations SN-SE-SI _____ 97

1. Les catécholamines 97
2. Les hormones hypophysaires : GH et prolactine 97
L'hormone de croissance 97
3. Le cortisol 97
4. Les β-endorphines 98
5. Les hormones stéroïdes sexuelles 98

III- L'hygiène psycho-émotionnelle 99

A- Une expérience intérieure 100
1. Se laisser emporter par le flux 100
2. Méditation et santé 101
B- Au-delà de la méditation, santé et approche optimiste de la vie 103

***Conclusions* 105**

***Bibliographie* 107**

***Table des figures et tableaux* 119**

Abréviations

AA : acides aminés
AC : Anticorps
Ach : Acétylcholine
ACTH : hormone adrénocorticotrope
AGE : acides gras essentiels
AGPI : acides gras poly-insaturés
EPA : acide éicosapentaénoïque
GH : hormone de croissance
HHG : Hypothalamus – Hypophyse – Gonades
HHS : Hypothalamus – Hypophyse – Surrénales
HHT : Hypothalamus – Hypophyse – Thyroïde
Ig : Immunoglobuline
IL-1 : Interleukine-1
IL-2 : Interleukine-2
IN : Influx Nerveux
MALT : « mucosa-associated lymphoid tissue » ou tissu lymphoïde associé aux muqueuses
NT : Neurotransmetteurs
NK : Natural Killers
PG : Prostaglandine
PNI : Psycho-Neuro-Immunologie
Se : sélénium
SE : Système Endocrinien
SI : Système Immunitaire
SL : Système Lymphatique
SN : Système Nerveux
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNE : Système Nerveux Entérique
SNP : Système Nerveux Périphérique
TGF: Transforming Growth Factor (facteur de croissance transformant)
TNF : Tumor Necrosis Factor (facteur nécrosant des tumeurs)
Zn : zinc

Introduction

Le rapport entre le corps et l'esprit est sujet à débat depuis toujours.

A l'époque Gréco-romaine déjà, au 5ème siècle avant notre ère, les écoles d'Hippocrate et de Cnide s'opposent quant à leur conception de la maladie.

Chez Hippocrate, la maladie est une réaction globale de l'individu. La médecine se doit d'être vitaliste, synthétique et dynamique pour rétablir l'harmonie perdue (Riban 2006). Hippocrate est le 1er à séparer la médecine en tant que discipline de la religion en croyant et en faisant valoir que la maladie n'était pas une punition infligée par les dieux, mais plutôt la conséquence de facteurs environnementaux, de l'alimentation et des habitudes de vie (Wikipédia/Hippocrate). L'école hippocratique de Cos envisage donc une vision globale de l'individu, privilégiant le corps entier et la personnalité du malade : elle aspire à une intégration harmonieuse de l'individu à son environnement (Riban 2006).

A l'opposé, à Cnide, la maladie est un accident et la vision est analytique, spécifique, mécaniste et anatomiste. Cette école s'intéresse davantage aux phénomènes locaux et aux parties du corps, aux organes touchés et aux entités nosologiques, *i.e.* aux maladies (Riban 2006).

Platon pourtant, remarquait déjà : « L'erreur présente répandue parmi les hommes est de vouloir entreprendre séparément la guérison du corps et celle de l'esprit » (Haynal *et al.* 1997, cité dans Riban 2006).

Rappelons aussi que pour Maïmonide, médecin talmudiste de culture arabe du 12ème siècle, la maladie est rupture d'équilibre à la fois physique et psychique. A l'instar d'Hippocrate ou de Platon, Maïmonide est ainsi un représentant de la pensée moniste ou unitaire.

C'est avec Descartes que se consomme en Occident la rupture définitive du corps et de l'esprit. La conception dualiste s'exacerbe et se fige alors. Descartes a cristallisé, et pour longtemps, cette dualité : d'une part le corps matériel, mécanique, limité et de l'autre l'esprit immatériel, infini et illimité. Le corps et l'esprit sont alors considérés comme deux entités différentes et séparées (Riban 2006).

Pour certains, c'est justement cette séparation qui a permis les progrès, techniques essentiellement, de la médecine en Occident. En laissant l'âme aux mains de la religion et du clergé, elle livrait le corps aux investigations de la science, du scalpel, puis du microscope. **La médecine allait devenir anatomo-clinique et chercher dans la lésion anatomique, au niveau de l'organe physique, le signe et la cause de la maladie** (Riban 2006). Dans la mouvance de l'école de Cnide, la médecine moderne se concentre sur un diagnostic précis et un traitement spécialement adapté à la maladie (quel que soit le malade).

Les connaissances anatomiques et physiologiques progressent, multipliant d'autant les disciplines et spécialisations médicales, favorisant ainsi une vision de plus en plus cloisonnée des domaines d'études.

C'est ainsi que le système immunitaire était autrefois considéré comme un agent autorégulé et autonome (*i.e.* totalement indépendant du SN) de défense de l'organisme contre l'invasion de matériel étranger (Ader 2000).

D'après Bottaccioli (2006), **c'est entre les années 60 et les années 90 que l'immunologie a connu une véritable révolution** qui a modifié le modèle conceptuel de référence de la discipline et changé le positionnement **de cette science qui**, d'ultra spécialisée et finalement marginale

(l'immunologie en tant que science des vaccins !), **est devenue centrale, se plaçant au cœur même de la médecine**[1].

Les recherches menées pendant et depuis cette période on en effet montré que les processus de régulation immunitaire sont en fait influencés par le cerveau et, inversement, que les fonctions neuronales et endocrines ainsi que le comportement sont eux-mêmes influencés par le SI. La nouvelle science **psycho-neuro-immunologie** (PNI), néologisme utilisé pour la 1ère fois en 1980 par Ader, s'attache ainsi à étudier les interactions entre comportement, SI, SN et SE. Dorénavant, les processus immunitaires ne peuvent s'appréhender et se comprendre sans considérer l'organisme dans son ensemble (milieu intérieur et contexte extérieur) (Ader 2000).

I- Bref historique du développement de la psycho-neuro-immunologie PNI

Les quelques études rapportées ici ne se veulent nullement exhaustives mais illustrent le long cheminement de l'étude des interactions SN-SI, depuis plus de 70 ans, jusqu'à la reconnaissance de la nouvelle science, aujourd'hui foisonnante, qu'est la PNI. *Ce bref historique se base principalement sur l'article d'Ader (2000) « On the development of psychoneuroimmunology » paru dans European Journal of Pharmacology.*

Dès les années 1920, des chercheurs russes, dans la lignée de l'approche Pavlovienne, initiaient des **études sur le conditionnement des réponses immunitaires** (*e.g.* Metal'nikov & Chorine 1926) : un stimulus conditionnant (*e.g*. chaleur, stimulation tactile) est associé de façon répétée à l'injection de protéines étrangères (agression immunitaire). L'exposition ultérieure au seul stimulus conditionnant (sans injection de protéines étrangères) résulte alors en la production d'anticorps et en l'accroissement des réponses immunitaires non spécifiques. La plupart de ces études, publiées en langue russe, sont restées inconnues hors de l'Union Soviétique.

D'autres indications précoces de l'influence du SNC sur l'immunité proviennent des études portant sur les lésions ou la stimulation de l'hypothalamus et les réponses anaphylactiques. Ainsi, Szentivanyi & Filipp (1958) sont parmi les premiers à montrer que les lésions hypothalamiques peuvent prévenir les chocs anaphylactiques chez l'animal.

Dès 1970, Hadden *et al.* font le lien entre la prolifération lymphocytaire et le SN orthosympathique. Au même moment, Strom *et al.* (1972) montrent que la toxicité des lymphocytes T augmente avec la stimulation cholinergique et muscarinique, NT du SN parasympathique. **Le lien est alors fait entre processus immunitaires et SNA**.

George Solomon est un autre pionnier de la PNI. En examinant et en comparant les modes de vie et les traits de personnalité de patients atteints de pathologies auto-immunes dont l'arthrite rhumatoïde, avec leurs parents (au sens génétique du terme) « à risque » de développer également la maladie mais sains, Solomon & Moos (1965) ont montré que **le bien être psychologique semble avoir un effet salutaire au regard de la prédisposition génétique des maladies auto-immunes**.

Dans les années 1970 puis 1980, Besedovsky et ses collègues commencent à **reconstituer le réseau SI-SE-SN en étudiant les effets des réponses immunitaires sur les fonctions endocrines et**

[1] Il suffit pour s'en convaincre de se rappeler que le SI concerne non seulement des maladies comme le SIDA, l'arthrite rhumatoïde, l'asthme et les allergies, mais qu'il joue également un rôle important dans les tumeurs, dans la sclérose multiple (anciennement appelée sclérose en plaques) et d'autres pathologies neurodégénératives, dans l'artériosclérose, *i.e.* dans les maladies cardiovasculaires, et dans diverses maladies de la peau parmi lesquelles le psoriasis (Bottaccioli 2006).

neuronales (Besedovsky *et al.* 1975). Ils réalisent en particulier une série d'études portant sur les effets immunosuppresseurs des corticostéroïdes (Besedovsky *et al.* 1979, Besedovsky & del Rey 2007), puis montrent que le SNC « reconnait » le comportement du SI périphérique et répond à des stimuli d'origine immunitaire (Besedovsky *et al.* 1977). Le transfert du surnageant de cultures in vitro de cellules immunitaires augmente, via l'hypophyse, le taux plasmatique de corticostérone et diminue la noradrénaline dans les cerveaux des rats testés (Besedovsky *et al.* 1985). **Ces chercheurs apportent ainsi la première preuve que le SI peut influencer les réponses endocrines, elles-mêmes sous contrôle du SNC**.

Une approche similaire permet à Blalock & Smith (1980) de montrer que les lymphocytes sont une source d'endorphines et d'hormones hypophysaires (ACTH). Pour la première fois, ces découvertes mettent en avant une **approche moléculaire de la relation comportement-SI**. Cette relation peut en effet exister si le cerveau et le SI parlent le même langage chimique et communiquent l'un avec l'autre (Blalock 1984). Des études plus récentes montrent effectivement cette intimité entre cerveau et SI (Blalock 1994). **C'est la nature moléculaire et biochimique de ces études qui a scientifiquement donné, dans une large mesure, une légitimité à la PNI.**

Les **connections physiques entre cerveau et SI** ont constitué une autre voie d'étude pour établir le lien fondamental entre les deux systèmes. Ainsi, dès 1981, les innervations du thymus, organe lymphoïde primaire, vers le cerveau et la moelle épinière sont décrites (Bulloch & Moore 1981). **Les fibres nerveuses en provenance du SNC** aboutissent dans des zones spécifiques des organes lymphoïdes (thymus, moelle osseuse, rate, ganglions lymphoïdes) et **forment des jonctions neuro-effectrices très semblables aux synapses avec les lymphocytes et les macrophages** (Felten & Olschoka 1987, Felten *et al.* 1987).

Au moyen de techniques anatomiques, neurochimiques et immunologiques, in vivo et in vitro, les neurobiologistes ont ainsi montré sans équivoque que **le SN orthosympathique (neurones à noradrénaline) informe les cellules du SI**. Ces connections physiques entre le cerveau et le SI ont depuis ouvert une voie royale à l'étude de l'influence des cytokines sur les fonctions immunitaires. Elles constituent ainsi la pierre angulaire d'une compréhension mécaniste des signaux émis entre SI et SN.

Parallèlement et dès les années 1950, de nombreuses études font suite aux découvertes de Hans Selye sur le stress (*cf.* partie suivante) et s'attachent à étudier l'influence du stress sur les maladies, et notamment les maladies infectieuses, alternant des expériences sur l'animal (rat le plus souvent) et sur l'homme.

On sait alors déjà, ou du moins on suspecte que les états émotionnels de l'individu sont associés au développement ou à la progression d'une maladie, y compris celles impliquant le SI. Mais à l'exception des effets immunosuppresseurs des corticoïdes (Selye 1950), aucune explication mécaniste n'est encore posée. Et peu d'études explorent ce nouveau domaine jusque dans les années 1970, période à partir de laquelle plusieurs laboratoires lancèrent des **études sur les changements immunitaires associés aux états émotionnels et aux expériences stressantes de la vie** ; probablement suite à la publication du rapport de Bartrop et de ses collègues décrivant les changements immunologiques suivant la perte soudaine d'un conjoint (Bartrop *et al.* 1977).

Se concentrant initialement sur un évènement stressant mais commun de la vie des étudiants en médecine, Kiecolt-Glaser & Glaser (1991) observent que les périodes d'examen sont associées à une dépression générale du SI. Ils observent notamment une augmentation des niveaux d'anticorps contre le virus Epstein Barr, assez commun. Face à un contrôle immunitaire affaibli, le virus latent devient actif et contraint les lymphocytes B à produire davantage d'anticorps afin de le rendre inoffensif. Ces chercheurs ont également décrit les changements des réponses immunitaires et neuroendocrines des personnes en charge de patients atteints d'Alzheimer et parmi les femmes et les hommes qui réagissaient négativement aux conflits maritaux. Dans ces populations également, les auteurs observent l'augmentation des niveaux d'anticorps contre les virus Epstein Barr et Herpes

1, une moindre réponse aux vaccinations, et un délai plus long dans la guérison de blessures (Glaser & Kiecolt-Glaser 1997, Glaser *et al.* 1998).

Dès 2000, la connaissance de ces relations bidirectionnelles entre le SI et le cerveau assoit l'hypothèse selon laquelle, via les changements immunitaires, les facteurs psychosociaux influencent la santé et la maladie.

L'idée centrale qui sous-tend la PNI est que les systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien sont les composants d'un même système de défense intégré. Accepter cette proposition pourrait changer la façon de définir et d'étudier certaines maladies (Ader 2000).

II- Qu'est-ce que le stress ?

En 1936, dans un article publié dans *Nature*, Hans Selye, médecin canadien, décrivit « un **syndrome provoqué par différents agents nocifs » et caractérisé par une même réaction indépendamment du type de substance injectée à l'animal**. Il remarqua que cette réaction était caractérisée par une **hypertrophie**, *i.e.* une augmentation physique et fonctionnelle, **de la corticosurrénale** et une **atrophie du thymus et des glandes lymphatiques**. Il décrivit également **l'apparition d'ulcères gastriques** chez l'animal soumis à l'expérience (Bottaccioli 2006).

Ainsi, quelque soit l'agent stressant (le stressor), ces animaux réagissaient de manière identique en produisant en excès la même hormone, le cortisol, sécrété par le cortex surrénal. H. Selye conclut qu'on assistait là à **l'activation d'une réponse biologique fondamentale** qui, pour cette raison même, n'était pas spécifique et donc indépendante du type d'agent stressant, et consistait en l'activation d'un axe vital, celui lié à deux glandes endocrines, l'hypophyse et la surrénale, qui produisait ce complexe de symptômes et de modifications biologiques que Selye résuma dans la définition de « **syndrome général d'adaptation** » (Bottaccioli 2006).

Le stress est donc une adaptation de l'organisme au changement de son homéostasie interne provoquée par un agent stressant. Plus généralement, Selye le définit comme « la réponse non spécifique de l'organisme à toute sollicitation ».

Deux faits majeurs entrainent dès lors une augmentation du niveau de stress : l'accroissement des contraintes et des pressions, et la perte du sentiment de maitrise sur son environnement (Chéné & Auquier 2012).

A- Les phases du stress

H. Selye décrivit trois phases du stress (*cf.* **Figure 1**) :

1. La phase d'alarme

Selon Selye : « C'est la première réaction du corps en face d'une agression ; en somme, une sorte de mobilisation des forces défensives de l'organisme ». C'est une **réaction de survie**. L'organisme mobilise ses défenses **en activant soit l'axe hypophyse-corticosurrénale**, **soit l'autre partie de la surrénale appelée médullaire qui produit l'adrénaline et la noradrénaline**.

2. La phase de résistance

Elle se met en place **quand les facteurs stressants perdurent**. C'est l'ensemble des réponses biologiques qui permettent au sujet d'endurer l'épreuve dans le temps. Physiologiquement, elle correspond à la poursuite de la **surproduction de cortisol par la corticosurrénale**, qui a notamment comme conséquence la **suppression des défenses immunitaires**.

3. La phase d'épuisement

Elle intervient **quand les capacités d'adaptation sont dépassées** : c'est le « burn-out ». Au laboratoire, on assiste au **tarissement de la glande surrénale et à la mort de l'animal** qui, ayant cessé d'être protégé par le cortisol, présente des ulcérations de la muqueuse gastrique.

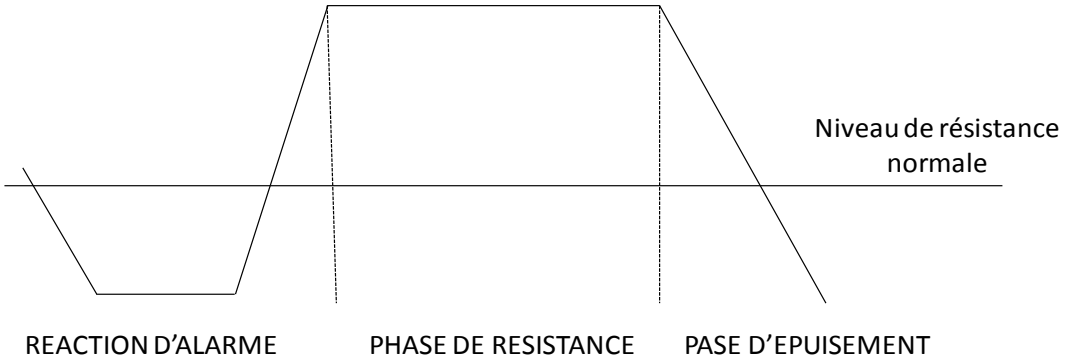


Figure 1 - Les trois phases du syndrome général d'adaptation (d'après Bottaccioli 2006, Chéné & Auquier 2012).

Dans les 30 dernières années, des milliers de travaux scientifiques on démontré que non seulement les rats, mais aussi **les êtres humains réagissaient en activant la même réponse fondamentale,** qu'ils se trouvent face à l'agression d'un virus ou qu'ils doivent affronter une menace, une émotion intense ou tout autre stimulus provenant de l'environnement, enregistré par nos sens et élaboré par notre cerveau (Bottaccioli 2006).

A ce schéma en trois étapes, **certains préfèrent aujourd'hui réduire le syndrome général d'adaptation à deux étapes pour mieux rendre compte de la complexité des réactions au stress en physiologie humaine** (Riban 2006).

- Une **réponse adaptative complexe d'alarme et d'activation**, qui représente les deux premières étapes de Selye.
- Une **réponse prolongée de stress**, quant la réaction devient chronique et qui va conduire aux problèmes psychocorporels. Il ne s'agit alors plus d'un épuisement de l'activation des molécules messagères du stress, mais d'un **excès chronique de messagers d'activation, même quand l'urgence et le danger ont disparu, et qui conduit aux problèmes psychocorporels.**

Le stress n'en reste pas moins **l'essence même de la vie**. Il n'est en effet pas possible de vivre sans s'adapter continuellement à des situations externes, physiques, environnementales, sociales, en perpétuelles mutations. Le précepte qui en découle n'est donc pas « éviter le stress » mais « stress without distress » (un « stress sans détresse ») comme l'indique le titre d'un des livres de Selye, qui a cherché, dans la seconde partie de son travail, à corriger une image « journalistique » du stress considéré comme un évènement exceptionnel et négatif (Bottaccioli 2006).

B- Les évènements de vie

L'une des circonstances fréquentes d'apparition d'émotions perturbatrices est la survenue d'un événement de vie inévitable, mais vécu comme traumatique. Chaque être humain doit affronter au cours de sa vie ce type d'événements.

En fait, **tout changement important dans les conditions de vie du sujet peut devenir un évènement stressant**. Holmes et Rahe ont établi dès 1967 une liste d'évènements de la vie susceptibles de se transformer en facteurs de stress prolongé et donc de maladie [1].

La mort du conjoint est le premier d'entre eux, suivi par les séparations et les divorces. On y trouve aussi des événements joyeux comme le mariage ou la naissance. D'autres sont en relation avec la vie professionnelle comme les changements de poste ou les difficultés avec son patron ; ou bien encore la rupture avec son milieu habituel du fait d'un déménagement. Tout changement dans l'entourage psychosocial de l'individu va générer des émotions, plus ou moins intenses, avec leurs corollaires de réactions physiologiques. **N'importe quelle situation perçue par le sujet comme une menace à son intégrité, ou à la satisfaction de ses besoins fondamentaux, deviendra un facteur pathogène** (Riban 2006).

La caractéristique commune de ces événements stressants est la remise en question de l'équilibre acquis par le sujet, dans une sphère de sa vie psychosociale, familiale, professionnelle, etc. Toutes ces situations de déséquilibre et de changements, sources d'émotions exacerbées ou chroniques, peuvent être considérées en physiologie humaine comme des facteurs de stress. La « *réaction de stress* », telle que précédemment décrite, sera alors enclenchée, avec ses phases successives.

C- Différents types de stress d'intensités différentes

Au-delà des trois réactions physiologiques fondamentales décrites plus haut, chaque individu va individualiser sa réponse au stress selon sa propre personnalité. Face à un agent stressant, nous avons plusieurs attitudes possibles (Chéné & Auquier 2012).

1. La réponse adaptée

Si une situation semblable a déjà été rencontrée et s'est soldée par une réussite, l'expérience a généré une **émotion positive**, une **certaine assurance** qui met en route le Système Activateur de l'Action (SAA) du sujet. Si ses capacités d'adaptation sont bonnes, ses capacités physiques et psychologiques seront adapter au mieux afin d'optimiser sa réponse au stress, qui s'achèvera sur un **sentiment de satisfaction**.

2. La fuite « réussie »

La situation est connue comme insurmontable mais l'action est possible : la fuite face au danger. C'est une réaction active qui permet d'échapper au danger. Quand la fuite est réussie, le danger est hors de portée et là encore peut se développer un **sentiment de satisfaction**.

3. La lutte « réussie »

La situation est connue comme difficile mais l'action est possible : la lutte, c'est l'action offensive. C'est une réaction active qui permet de faire face au danger. Quand la lutte est réussie, l'individu en sort plus fort de l'épreuve. Il a triomphé du danger ce qui engendre un **sentiment de satisfaction**.

Ces trois réactions aboutissent à une **action qui a « résolu » le problème** qu'engendrait l'objet stressant. L'individu sort grandi de l'expérience. C'est le « **stress positif** ».

Les agents stressants ont cependant beaucoup évolué au cours de l'histoire de l'humanité. Là où la voie d'urgence était performante face à un prédateur, elle devient inopérante dans la vie quotidienne actuelle. L'être humain a dû alors apprendre à s'adapter.

[1] L'échelle Holmes-Rahe est toujours utilisée aujourd'hui pour calculer le niveau de stress et déterminer la probabilité que la santé soit affectée au cours de l'année qui vient.

4. L'inhibition de l'action

La situation présente est connue mais s'est auparavant soldée par un échec. L'émotion négative et le manque d'assurance mettent en route un autre système physiologique : le Système Inhibiteur de l'Action (SIA), décrit par Henri Laborit (cité dans Chéné & Auquier 2012) : *« Tout évènement survenant dans son milieu pousse un individu à agir de façon à obtenir une récompense à son action. Si l'apprentissage, c'est-à-dire la mémoire d'une expérience antérieure, lui a enseigné que lorsqu'il répondait à cette pulsion, il était puni, son Système Inhibiteur de l'Action entre alors en antagonisme fonctionnel avec son faisceau de la récompense. De ce conflit nait l'angoisse. C'est l'un des mécanismes de l'inhibition de l'action. »*

Cet état laisse à l'individu un **sentiment d'insatisfaction** qui, s'il se répète trop souvent, ou s'il est trop intense va conduire à un état pathologique. C'est le « **stress négatif** ».

Bien évidemment, nous réagissons différemment selon l'agent stressant, le contexte émotionnel, le degré de fatigue, le moment de la journée ou de notre vie, ou du cycle menstruel pour les femmes.

Tout cela parait très évident. Et ça l'est, intuitivement, mais la science réclame des faits et des explications scientifiques. C'est pourquoi des générations de chercheurs travaillent depuis des décennies à collecter et à étudier les liens entre l'activation de tel ou tel programme de stress, la capacité individuelle à le gérer, les altérations du SI et le type de maladie que l'on rencontre (Bottaccioli 2006).

Commençons par faire un « rapide » rappel sur l'anatomie et la physiologie des trois systèmes principaux concernés par la PNI, à savoir les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire (**Chapitre I**). Une meilleure compréhension et connaissance de leur fonctionnement permettra ensuite d'en étudier les relations, *i.e.* les mécanismes mis en jeu dans les diverses interactions existantes entre ces trois systèmes, aussi bien dans la santé que dans la maladie, en cas de stress aigu ou chronique. Une partie est consacrée à une application directe importante de ces relations : l'effet placebo (**Chapitre II**). Il s'agit bien entendu d'un résumé des connaissances scientifiques actuelles à ce sujet, et ce mémoire ne se veut pas exhaustif (ne se peut exhaustif !).

Dans un troisième et dernier chapitre, nous aborderons l'influence des trois techniques naturopathiques majeures sur le SI, à savoir la nutrition, l'activité physique et l'hygiène psycho-émotionnelle (**Chapitre III**). Il ne s'agit pas ici de répertorier l'influence sur le SI de tous les aliments ou compléments alimentaires, ou de tous les types d'activités physiques existants, mais de comprendre, par quelques exemples et sur des bases scientifiques, la puissance d'une approche naturopathique pour activer ou moduler le fonctionnement du SI et donc finalement, son intérêt pour gérer notre santé.

Chapitre I- Rappels anatomophysiologiques sur les Systèmes Nerveux, Endocrinien et Immunitaire

Ce chapitre a pour objectif principal de présenter de façon claire l'organisation générale et le fonctionnement global des trois principaux systèmes régulateurs de l'homéostasie : le SN, le SE et le SI. Je développerai davantage le mécanisme des relations existantes entre ces trois systèmes dans le chapitre suivant.

Sauf mentions contraires, pour rédiger ce chapitre d'anatomophysiologie, je me suis appuyée sur l'ouvrage « Principes d'anatomie et de physiologie » de Tortora & Derrickson (2007).

I- Le système nerveux

Le SN et le SE ont une mission commune : **assurer l'homéostasie**, *i.e.* maintenir les divers processus physiologiques de l'organisme dans des limites compatibles avec la vie. Cependant, ils n'atteignent pas cet objectif de la même façon. Pour réguler l'activité corporelle, **le SN réagit rapidement en transmettant des influx nerveux IN**. Le SE réagit plus lentement en libérant des hormones.

En plus de contribuer à l'homéostasie, le SN préside aux perceptions, aux comportements et à la mémoire ; il déclenche également tous les mouvements volontaires.

A- Structures et fonction du SN

Pesant seulement 2 kg, le SN est l'un des plus petits des 11 systèmes du corps humain, et pourtant le plus complexe. Il se compose de milliards de neurones et de gliocytes plus nombreux encore, qui forment un réseau serré et rigoureusement organisé.

Les structures qui constituent le SN comprennent :

- **l'encéphale**, logé dans le crâne,
- les **12 paires de nerfs crâniens** et leurs ramifications, numérotées de I à XII, ils émergent du tronc cérébral, structure situé à la base de l'encéphale,
- la **moelle épinière**, encerclée par les os de la colonne vertébrale, d'où partent
- les **31 paires de nerfs spinaux** et leurs ramifications, innervant chacun une région particulière du corps,
- les **ganglions**, petites masses de tissus nerveux situés en dehors de l'encéphale et de la moelle épinière, étroitement associés aux nerfs crâniens et spinaux, contenant essentiellement les corps cellulaires de neurones,
- les **plexus entériques**, réseaux étendus de neurones dans les parois de certains organes du tube digestif, qui contribuent à la régulation de l'activité digestive,
- les **récepteurs sensoriels**.

Notre SN s'acquitte de tâches nombreuses et complexes que l'on peut regrouper en **trois fonctions fondamentales** :

- La **fonction sensorielle**. Les récepteurs sensoriels détectent les stimuli internes et externes. Les neurones sensitifs ou afférents transmettent l'information sensorielle à l'encéphale et à la moelle épinière par l'intermédiaire des nerfs crâniens et spinaux.
- La **fonction intégrative**. Le SN intègre, traite l'information sensorielle. Pour ce faire, il analyse l'information et en emmagasine une partie, puis il décide des réponses à y apporter. L'une des principales fonctions intégratives du SN est la perception, *i.e.* la prise de conscience de l'existence des stimuli sensoriels. La perception se forme dans le cerveau.
- La **fonction motrice.** Une fois que l'information sensorielle est intégrée, le SN peut y répondre, via une contraction musculaire ou une sécrétion glandulaire. Les neurones qui accomplissent cette fonction sont les neurones moteurs ou efférents. Ils transmettent l'information provenant de l'encéphale vers la moelle épinière ou l'information provenant de l'encéphale et de la moelle épinière vers les effecteurs, par l'intermédiaire des nerfs crâniens et des nerfs spinaux.

B- L'organisation du SN

Le SN est formé de deux sous-systèmes (*cf.* **Figure 2**) :

- Le **SN central SNC**, qui se compose de l'encéphale et de la moelle épinière
- Le **SN périphérique SNP**, qui comprend toutes les parties du SN situées à l'extérieur du SNC.

Le SNC est le siège des pensées, des émotions et des souvenirs. La plupart des IN qui provoquent la contraction des muscles et l'activité sécrétrices des glandes proviennent du SNC.

Le SNP se subdivise lui-même en trois parties :

- Le **SN somatique SNS** se compose de deux types de neurones : 1. des neurones sensitifs qui transmettent au SNC l'information provenant des récepteurs sensoriels somatiques de la tête et de la peau, ainsi que des propriocepteurs situés dans les articulations et les muscles, mais aussi l'information provenant des récepteurs sensoriels spécialisés des organes des sens ; et 2. des neurones moteurs qui acheminent l'IN depuis le SNC jusqu'aux muscles squelettiques. Les réponses motrices sont régies consciemment, **l'activité de cette partie du SNP est dite volontaire**.
- Le **SN autonome SNA** se compose également de 2 types de neurones : 1. des neurones sensitifs qui transmettent au SNC l'information des récepteurs sensoriels autonomes situés principalement dans les vaisseaux sanguins et les viscères ; et 2. des neurones moteurs qui transmettent les **IN depuis le SNC jusqu'aux muscles lisses, au muscle cardiaque et aux glandes**. Les réponses motrices produites par le SNA sont inconscientes, **l'activité de cette partie du SNP est dite involontaire**. La partie motrice du SNA comprend deux subdivisions :
    - **La partie sympathique du SNA ou SN sympathique,**
    - **La partie parasympathique du SNA ou SN parasympathique**.

    Ces deux subdivisions innervent la plupart des effecteurs et ont habituellement des effets antagonistes. De manière générale, **le SN sympathique intervient dans l'activité physique et dans les actions d'urgence (réaction de lutte et de fuite), alors que le SN parasympathique intervient au cours du repos et de la digestion**. Je développe davantage le SNA dans la partie suivante.
- Le **SN entérique SNE** constitue le « cerveau de l'intestin ». Son activité est **involontaire**. Autrefois considéré comme une composante du SNA, le SNE comporte un grand nombre de neurones, situés dans les plexus entériques et s'étendant sur presque toute la longueur du tube digestif, qui fonctionnent de manière relativement indépendante du SNA et du

SNC. Ils communiquent néanmoins avec le SNC par l'intermédiaire des neurones sympathiques et parasympathiques. L e SNE détecte les stimuli sensoriels et régit l'activité motrice et sécrétrice du tube digestif.

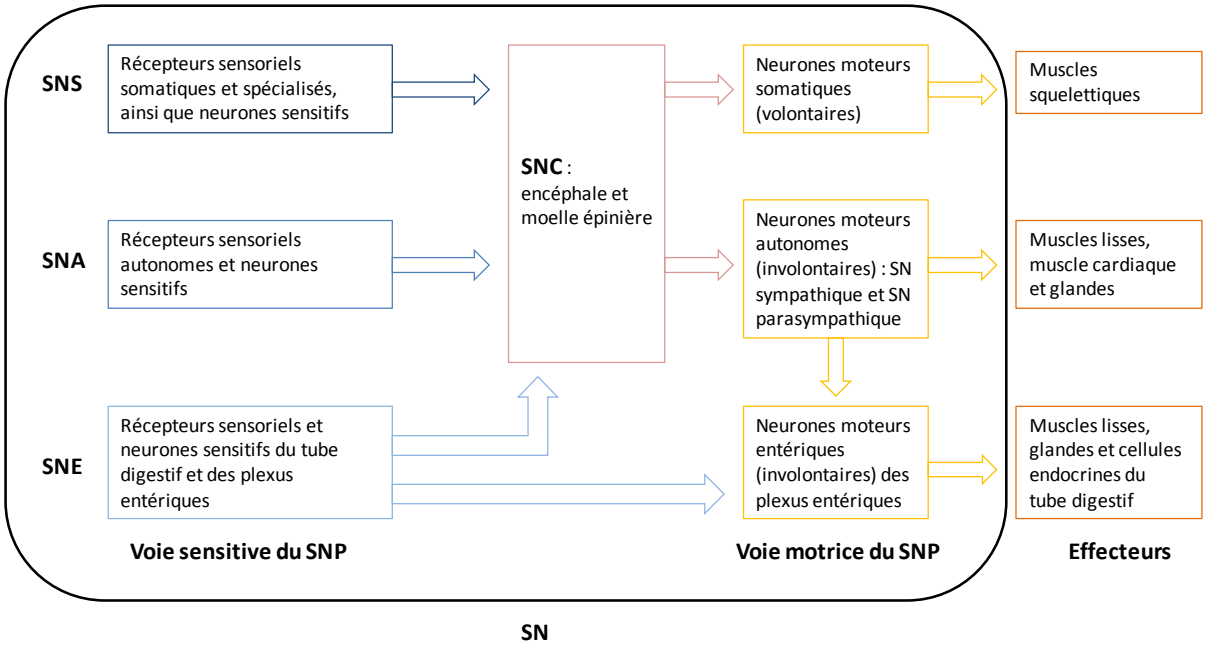


Figure 2 – L'organisation du système nerveux (D'après Tortora & Derrickson 2007).

C- Le système nerveux autonome

Le SNA est la partie du SNP qui **contrôle les fonctions de base involontaires nécessaires à la régulation de l'homéostasie** du milieu intérieur, dont dépendant la fréquence cardiaque, la pression artérielle, les sécrétions digestives et une partie du SI. Il fournit l'innervation motrice des muscles lisses involontaires, du myocarde et des glandes.

La composante motrice du SNA est organisée en deux grandes parties : **le SN sympathique ou orthosympathique, concerné par les situations de stress, et le SN parasympathique concerné par les fonctions de base et de récupération de l'organisme**. Il joue un rôle dans de nombreux phénomènes réflexes inconscients qui se déroulent dans le SNC, au niveau du bulbe et de la moelle épinière.

La plupart des organes possèdent une double innervation, recevant des IN de neurones sympathiques et de neurones parasympathiques. Leurs actions sont **mutuellement antagonistes**. Habituellement, leurs effets simultanés produisent une situation d'équilibre, mais en fonction des besoins de l'organisme l'un ou l'autre système devient prépondérant.

1. L'anatomie des voies motrices autonomes

Le 1er des deux neurones d'une voie motrice est appelé **neurone préganglionnaire**. Son corps cellulaire est situé dans l'encéphale ou dans la moelle épinière et son axone sort du SNC pour s'étendre généralement **jusqu'à un ganglion autonome**, où il fait **synapse avec** le 2ème neurone de la voie motrice autonome, le **neurone postganglionnaire**, dont l'axone se termine dans un effecteur viscéral.

Ainsi, les commandes motrices du SNC sont transmises jusqu'aux effecteurs viscéraux via deux neurones faisant synapse dans un ganglion autonome.

Les **ganglions autonomes** se répartissent en trois groupes : les **ganglions du tronc sympathique** de part et d'autre de la colonne vertébrale, les **ganglions prévertébraux** en avant de la colonne vertébrale, et les **ganglions terminaux** à proximité ou dans la paroi des effecteurs viscéraux.

Les neurones préganglionnaires sympathiques font synapse avec les neurones postganglionnaires dans les ganglions du tronc sympathique ou dans les ganglions prévertébraux. Les neurones parasympathiques font quant à eux synapse dans les ganglions terminaux.

2. Les neurotransmetteurs et récepteurs du SNA

Les neurones autonomes se répartissent en deux catégories, selon le NT qu'ils synthétisent et libèrent : les **neurones cholinergiques** et les **neurones adrénergiques**.

Les neurones cholinergiques libèrent de l'acétylcholine (Ach). Il s'agit de **tous les neurones préganglionnaires du SNA**, qu'ils appartiennent au SN sympathique ou parasympathique, ainsi que des **neurones postganglionnaires parasympathiques**.

Libérée par exocytose dans la fente synaptique, l'Ach se lie à des récepteurs cholinergiques qui peuvent être de deux types :

- Les **récepteurs nicotiniques**, dans la membrane plasmique des dendrites et corps cellulaires des neurones postganglionnaires tant sympathiques que parasympathiques.
- Les **récepteurs muscariniques** se trouvent dans la membrane plasmique des cellules de tous les effecteurs innervés par des axones postganglionnaires parasympathiques (muscles lisses, muscle cardiaque et glandes).

Parce que l'Ach est rapidement inactivée par l'enzyme acétylcholinestérase, les effets des neurones cholinergiques sont brefs.

Les neurones adrénergiques libèrent de la noradrénaline (NA)[1]. La plupart des **neurones postganglionnaires sympathiques** sont adrénergiques.

Les **récepteurs adrénergiques** se lient à la NA et à l'adrénaline.

On vient de le voir, la NA peut être libérée comme NT par les neurones postganglionnaires sympathiques, mais **elle peut également être libérée comme hormone**, donc dans la circulation sanguine, **par la médulla surrénale** (*cf.* partie SE).

Les **récepteurs adrénergiques** se répartissent en deux grandes classes, les **récepteurs alpha** (α) et les **récepteurs bêta** (β), eux-mêmes subdivisés en sous-classes (α1, α2, β1, β2 et β3) définies par les effets que ces récepteurs produisent et par les substances qui les inhibent ou les activent en se liant sélectivement à eux.

La NA stimule les récepteurs α plus fortement que les récepteurs β, tandis que l'adrénaline stimule vigoureusement les deux classes de récepteurs adrénergiques.

3. Les effets physiologiques du SNA

En période de stress physique ou psychologique, la partie sympathique du SNA prend le pas sur la partie parasympathique. Cette forte activité sympathique favorise les fonctions physiologiques qui **soutiennent l'activité physique vigoureuse** ainsi que la production rapide d'énergie sous forme d'ATP[2]. En plus de l'effort physique, **diverses émotions**, telles la peur, la gêne et la colère, **stimulent la partie sympathique**. L'activation de la partie sympathique du SNA et la libération d'hormones de la médulla surrénale **déclenchent une série de réactions physiologiques qui sont collectivement désignées par le terme de réaction d'alarme, ou réaction de lutte ou de fuite**, et qui sont essentiellement :

- La dilatation des pupilles
- L'augmentation de la fréquence cardiaque, de la force des contractions musculaires et de la pression artérielle

[1] Aussi connue sous le nom de norépinéphrine.
[2] Adénosine Triphosphate, molécule énergétique de la cellule.

- La dilatation des voies respiratoires, favorisant ainsi la ventilation
- Une diminution de l'afflux sanguin dans les reins, le tube digestif et ses organes annexes, entrainant un ralentissement de la formation de l'urine et de la digestion
- Une augmentation de l'irrigation des tissus et organes sollicités par l'exercice ou par la lutte (muscles squelettiques, muscle cardiaque, foie, tissu adipeux)
- Glycogénolyse et lipolyse, afin de produire le glucose nécessaire aux cellules
- Augmentation de la glycémie.

Pour l'action plus spécifique sur les glandes, *cf.* **Tableau 1.**

La partie parasympathique du SNA régit les activités qui économisent l'énergie de l'organisme ou la restaure, dans les moments de calme ou de récupération. Dans les intervalles qui séparent les périodes d'exercice, les IN parasympathiques favorisent la digestion et l'absorption des aliments, la diurèse et la défécation, ainsi que la diminution de la fréquence cardiaque, du diamètre des voies respiratoires et des pupilles.

Les effets de la stimulation sympathique sont généralement plus durables et plus généralisés que ceux de la stimulation parasympathique.

Tableau 1. Les effets de l'activité des parties sympathique et parasympathique du SNA sur les glandes (D'après Tortorra & Derrickson 2007).

Effecteur viscéral	**Effet de la stimulation sympathique**	**Effet de la stimulation parasympathique**
Médulla surrénale	Sécrétion d'adrénaline et de NA	Aucun effet connu
Glandes lacrymales	Faible sécrétion de larmes	Sécrétion de larmes
Pancréas	Inhibition de la sécrétion d'enzymes digestives et de l'insuline, augmentation de la sécrétion de glucagon	Sécrétion d'enzymes digestives et d'insuline
Neurohypophyse	Sécrétion d'hormone antidiurétique	Aucun effet connu
Glande pinéale	Augmentation de la synthèse et de la sécrétion de mélatonine	Aucun effet connu
Glandes salivaires	Réduction de la sécrétion et épaississement de la salive	Sécrétion de salive
Glandes sudoripares	Augmentation de la transpiration, y compris sur la paume des mains et la plante des pieds	Aucun effet connu

4. La régulation du SNA par les centres supérieurs

Les scientifiques avaient qualifié cette partie du SN d'autonome parce qu'ils la croyaient totalement indépendante du SNC. On sait aujourd'hui que ce sont des centres situés dans l'hypothalamus et dans le tronc cérébral qui régissent les activités réflexes du SNA.

L'hypothalamus constitue le principal centre de régulation et d'intégration du SNA. Il reçoit en effet :

- L'information sensorielle relative aux fonctions viscérales, à l'olfaction et à la gustation,
- L'information relative aux variations de température, de l'osmolarité et de la composition chimique du sang,
- L'information relative aux émotions en provenance du système limbique,
- Et en partie l'information relative au cortex cérébral.

Le cortex cérébral peut donc modifier l'activité du SNA mais il agit par l'intermédiaire du système limbique, réseau nerveux qui régit les émotions.

D- Le « cerveau des émotions »

Cette partie reprend « dans le texte » les explications sur le cerveau triunique et le système limbique fournies par le site « Le cerveau à tous les niveaux » (http://lecerveau.mcgill.ca), conçu et rédigé par Bruno Dubuc, avec l'appui de l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies du Canada. Ce site est en copyleft, permettant ainsi l'accès et la reproduction gratuite de tout ou partie du site.

Depuis plus d'un siècle, on cherche avec passion les structures cérébrales qui pourraient être responsables de nos émotions.

Le modèle du « cerveau triunique » introduit dans les années 1960 par Paul MacLean et l'un de ses trois étages, le « système limbique », ont connu un tel succès qu'ils sont même passés dans le langage populaire. Or au fil des décennies, l'accumulation de publications allant à l'encontre de certaines affirmations originales de ces concepts nous force à les revisiter et à les dépoussiérer un peu.

1. Quelques raisons d'un succès

D'abord, s'il frappe tant l'imagination, c'est que le **concept de « cerveau triunique »** est simple et s'harmonise parfaitement avec une conception très ancienne des trois éléments de base de la nature humaine : la volonté, l'émotivité et la rationalité. Ainsi, **nous aurions trois cerveaux emboîtés les uns sur les autres et apparus successivement au cours de l'évolution : un « reptilien » responsable des fonctions de survie, un paléomammalien ou « limbique » responsable des émotions, et un néomammalien ou « néocortex » responsable de la pensée abstraite et rationnelle**.

Son succès a aussi été attribué en partie au fait **qu'il fournissait des bases anatomiques aux concepts psychanalytiques de Freud**. Car pour MacLean, les trois cerveaux communiquent mal entre eux, le néocortex dominant (Freud dirait « refoulant ») les deux autres. Cette hiérarchisation de l'organisation du cerveau en trois étages de la plus ancienne à la plus récente s'inscrit bien, du reste, dans un schéma darwinien. Et puis, il n'y a jamais vraiment eu de modèles alternatifs aussi simples à comprendre et faciles à enseigner.

2. Un système limbique aux contours bien flou

L'épithète « limbique » remonte au XIXe siècle et à Paul Broca qui l'introduit en parlant du « grand lobe limbique » pour décrire les bords du cortex repliés vers l'intérieur ainsi que d'autres structures cérébrales épousant ceux-ci et ayant la forme d'un C. Plus tard, **en 1937, James Papez décrit un circuit qu'il croit être impliqué dans la formation des émotions. Ce « circuit de Papez », aussi appelé le circuit hippocampo-mamillo-thalamique, relie entre elles plusieurs structures faisant partie de ce qu'il est depuis convenu d'appeler le système limbique**.

Pour MacLean, le système limbique inclut non-seulement le circuit de Papez, mais des régions comme l'amygdale, le septum et le cortex préfrontal. Toutes ces structures formeraient un système intégré phylogénétiquement ancien assurant la survie de l'individu par l'entremise de réponses viscérales et affectives adaptées.

Chez l'humain et les mammifères les plus évolués, les trois cerveaux cohabitent. Les mammifères les plus primitifs n'auraient que le cerveau paléomammalien et le reptilien, alors que les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les poissons auraient seulement le cerveau reptilien. Et **c'est le cerveau paléomammalien que possèdent tous les mammifères qui correspond essentiellement au système limbique**.

Très peu de théories dans l'histoire des neurosciences ont eu une importance et une portée aussi large que celle de MacLean. **Son intuition que l'étude des bases cérébrales des émotions doit**

être considérée selon une perspective évolutive et que les circuits des émotions peuvent utiliser des voies indépendantes de celle de la cognition sont toujours acceptées. Mais malgré cela, **on s'entend aujourd'hui pour rejeter l'idée que le système limbique tel que décrit par MacLean soit le « cerveau émotionnel ».**

En effet, **de nombreuses expériences ont montré que le système limbique pris comme un tout était somme toute relativement peu impliqué dans les réponses émotionnelles**, alors que d'autres qui n'en font pas partie (comme des régions du tronc cérébral) sont très impliquées dans les régulations viscérales. De plus, certaines structures du système limbique comme l'hippocampe sont bien davantage impliquées dans la cognition que dans les émotions.

Il est vrai que ce **circuit de Papez** (ce sous-ensemble du système limbique), absent chez les amphibiens et les poissons, et rudimentaire chez les reptiles, n'apparaît véritablement qu'avec les premiers mammifères. Mais il serait plutôt **associé à leur capacité motrice d'adaptation à l'environnement**. Or dans le modèle de MacLean, le système limbique est associé au cerveau des émotions, ce qui est pour le moins problématique à la lumière de ces nouvelles données.

3. Les problèmes associés au « cerveau reptilien »

Le « cerveau reptilien » de MacLean a lui aussi sa part de problèmes. D'abord, **on sait maintenant que le cerveau des reptiles vivant actuellement possède, tout comme celui des mammifères, un cortex doté d'une organisation en couche**. Difficile alors de parler d'un cerveau reptilien qui ne serait que viscéral, alors que le cerveau des reptiles actuels a aussi un cortex bien développé. Et difficile de concevoir que notre cerveau, comme MacLean le soutenait, a été construit par couches successives dont la plus ancienne ressemblerait au cerveau des reptiles actuels.

Les mammifères et reptiles actuels ont bien eu un ancêtre commun « reptilien ». Mais on ne sait pratiquement rien sur son organisation cérébrale. Elle était probablement plus simple, un peu comme celle d'un amphibien d'aujourd'hui. Et c'est à partir de cet ancêtre commun que reptiles et mammifères ont divergé et ont suivi des voies de différenciation cérébrale différentes. Cela veut dire que **le cortex des mammifères n'est pas « plus récent » que celui des reptiles actuels** : les deux ont évolué en fonction des contraintes auxquelles ils étaient soumis pour donner les deux formes de cortex différentes qu'on observe aujourd'hui chez les mammifères et les reptiles.

4. Pas de hiérarchie stricte

Enfin, une dernière erreur consiste à concevoir le cerveau selon une organisation hiérarchique stricte. **Ce n'est pas parce que le cortex est le siège de la pensée consciente qu'il trône au sommet d'une pyramide et contrôle les étages inférieurs**. Il suffit de se rappeler à quel point des structures profondes, notamment dans le tronc cérébral, exercent un contrôle constant de l'activité du cortex cérébral, en modifiant par exemple la synchronisation de l'activité des neurones corticaux en fonction des états de veille ou de sommeil.

5. Alors, le « cerveau émotionnel » ?

Si le concept de système limbique a survécu jusqu'à nous et est encore décrit dans bien des manuels scolaires comme le « cerveau des émotions », c'est peut-être parce que c'est un **moyen pratique de décrire un ensemble de structure cérébrales situées dans un espèce de « no man's land » entre l'hypothalamus et le néocortex**. Mais c'est peut-être aussi parce que **certaines structures limbiques sont effectivement impliquées dans des fonctions émotionnelles**.

L'erreur principale de MacLean fut simplement d'avoir voulu inclure le « cerveau émotionnel » dans un seul et unique système. Les émotions sont bien des fonctions impliquées dans notre survie. Mais comme les fonctions de survie sont multiples - se défendre du danger, trouver de la nourriture ou un partenaire sexuel, s'occuper des enfants, etc. - chacune pourrait bien impliquer différents systèmes cérébraux ayant évolué pour différentes raisons. Par conséquent, **il pourrait y avoir non pas un seul « cerveau émotionnel », mais plusieurs**.

Bref, **si l'on veut continuer d'associer l'expression « système limbique » aux émotions, il faudrait la redéfinir pour qu'elle englobe ces circuits propres à chaque émotion. Des circuits qui ont comme relais : l'amygdale, le noyau accumbens, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus ainsi que certaines aires du cortex préfrontal et du cortex temporal**. Sans compter l'implication d'autres structures qui restent sans doute à découvrir…

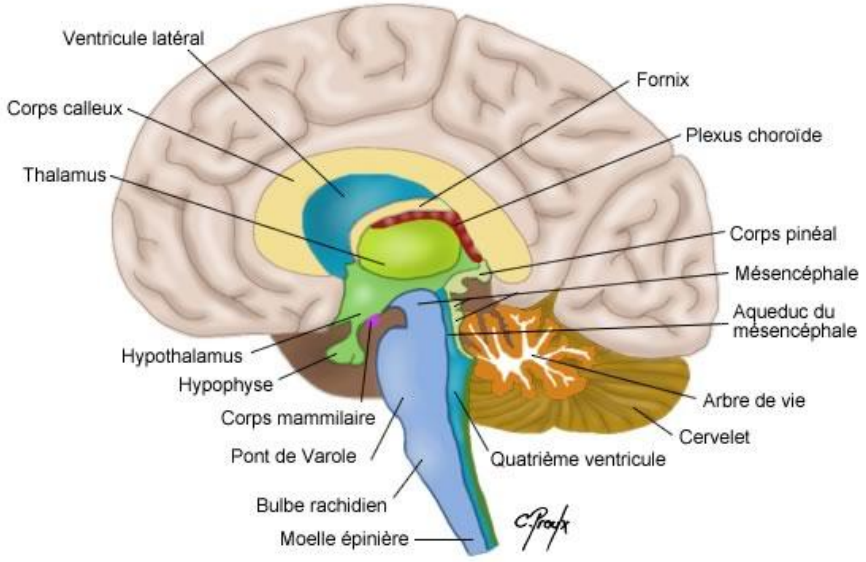


Figure 3 – Les différentes régions du cerveau humain
(Source : http://maladiesneurodegeneratives.e-monsite.com/medias/images/cerveau-colvir-1.jpg).

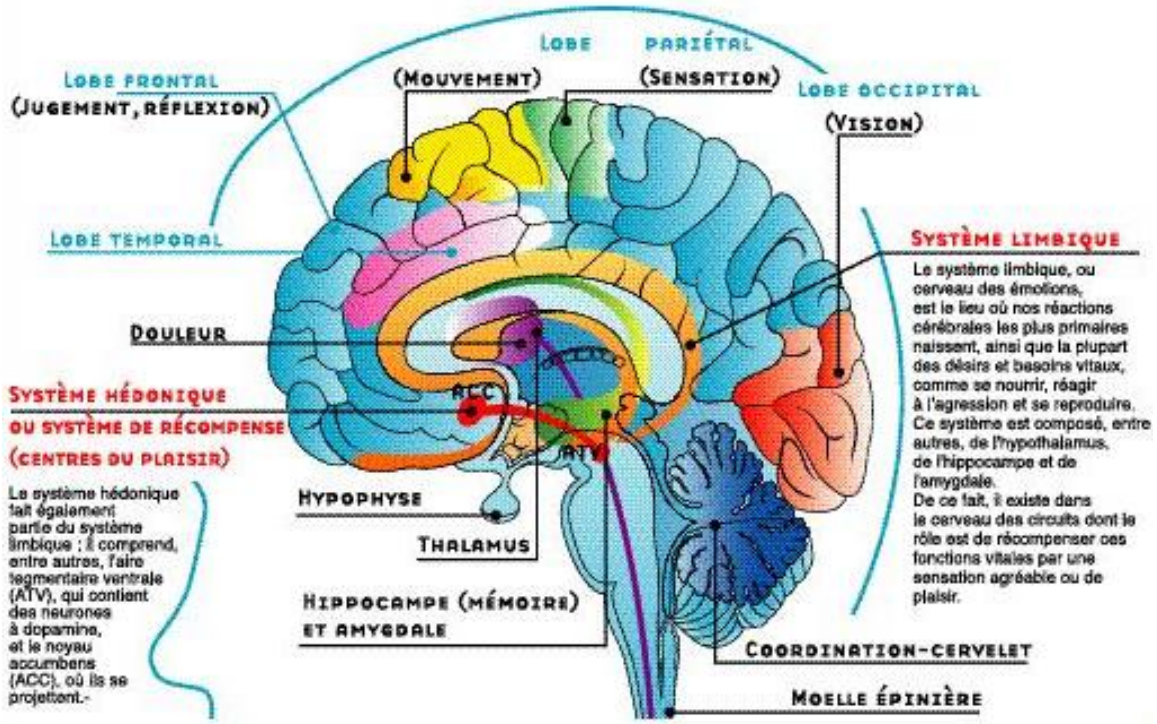


Figure 4 – Cerveau humain, régions cérébrales et circuits neuronaux
(Source : http://img156.imageshack.us/img156/290/n7x39tmptq6.jpg).

II- Le système endocrinien

Les structures endocrines travaillent en étroite collaboration avec le SN pour maintenir l'homéostasie et coordonner les fonctions de tous les systèmes du corps, y compris le SI. Alors que le SN régule les activités de l'organisme en communiquant avec les effecteurs à l'aide de NT, le SE communique avec les effecteurs **par voie sanguine**, à l'aide d'un autre type de messagers chimiques, les **hormones**.

Les NT et les hormones agissent, les uns comme les autres, **en se liant à des récepteurs** situés sur leurs cellules cibles ou à l'intérieur de celles-ci.

La communication entre le SE et ses effecteurs est plus lente que la réaction du SN. Si certaines hormones agissent en quelques secondes, la plupart mettent au moins quelques minutes à provoquer une réaction. **Le SN agit sur des muscles et des glandes données. Le SE a une portée beaucoup plus large, il contribue à la régulation de presque tous les types de cellules du corps**.

Bien que ces deux systèmes de contrôle soient présentés ici séparément, on peut citer quelques exemples montrant leurs liens :

- **L'hypothalamus est une structure mixte, à la fois endocrine et nerveuse** (neuroendocrine) ;
- Le lobe postérieur de l'hypophyse, qui se développe à partir de l'encéphale, emmagasine et relargue des hormones hypothalamiques ;
- La production des hormones antéhypophysaires est régulée par des hormones stimulatrices ou d'inhibition produites par l'hypothalamus ;
- **La glande médullosurrénale se développe à partir du même tissu embryonnaire que les ganglions sympathiques : elle peut être considérée comme un ganglion sympathique sans fibre postganglionnaire** ;
- **Des substances qui fonctionnent comme hormones dans le SE peuvent fonctionner comme NT dans le SN. C'est le cas notamment de la NA**.

Les structures endocrines produisent des hormones se déversant directement dans le milieu extracellulaire, puis dans le sang ou la lymphe. Leurs sécrétions hormonales régulent les processus métaboliques de la plupart des cellules et interviennent dans la croissance, la nutrition, l'utilisation de l'énergie, la balance hydro-électrique, la reproduction et la réponse au stress[1].

A- Les glandes endocrines et l'activité hormonale

1. Les structures endocrines

Les glandes endocrines sont **l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales et la glande pinéale**. En outre, plusieurs organes et tissus contiennent des cellules qui sécrètent des hormones, même s'ils ne sont pas considérés exclusivement comme des glandes endocrines. C'est le cas de **l'hypothalamus, du thymus, du pancréas, des ovaires, des testicules, des reins, de l'estomac, du foie, de l'intestin grêle, de la peau, du cœur, du tissu adipeux et du placenta**.

Ensemble, les glandes endocrines et les cellules qui sécrètent des hormones constituent le SE.

[1] Au contraire des glandes endocrines, les glandes exocrines sécrètent leurs produits dans des cavités de l'organisme ou dans la lumière de certains organes, ou bien à la surface externe du corps. Elles comprennent les glandes sudoripares, sébacées et muqueuses, ainsi que les glandes du système digestif.

2. Hormones circulantes et hormones locales

La plupart des hormones sont des **hormones circulantes ou endocrines**, *i.e.* qu'elles passent des cellules sécrétrices qui les produisent au sang via le liquide interstitiel. D'autres hormones, appelées **hormones locales**, agissent localement, sur les cellules mêmes qui les produisent (hormones locales autocrines) ou sur des cellules avoisinantes, sans passer par la circulation sanguine (hormones locales paracrines).

L'interleukine-2 (IL-2) est un exemple d'hormone locale libérée par les lymphocytes T auxiliaires au cours de réactions immunitaires (*cf.* partie suivante). Elle a une action aussi bien paracrine qu'autocrine : d'une part elle favorise l'activation de cellules avoisinantes faisant aussi partie du SI (effet paracrine), d'autre part elle stimule la prolifération de la cellule qui l'a libérée (effet autocrine). Cette double action se traduit par la création d'autres lymphocytes T auxiliaires capables de sécréter encore plus d'IL-2, d'où le renforcement de la réaction immunitaire.

3. Classification et mode d'action des hormones

D'un point de vue chimique, **les hormones sont soit liposolubles, soit hydrosolubles**.

Les **hormones hydrosolubles** sont les hormones aminées (catécholamines, histamine, sérotonine et mélatonine), les hormones peptidiques/protéiques (hormone antidiurétique, ocytocine, hormone de croissance, insuline…) et les eicosanoïdes (dérivés de l'acide arachidonique ; ce sont les prostaglandines et les leucotriènes, dont l'action est plutôt locale). Hydrosolubles, ces hormones **circulent librement dans le plasma sanguin**. En revanche, elles ne peuvent diffuser à travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique et **se lient à des récepteurs spécifiques présents sur la membrane extérieure des cellules cibles**.

La liaison de l'hormone à son récepteur active la production d'AMPc[1], 2^{d} messager à l'intérieur de la cellule, dans le cytosol. L'AMPc active des enzymes qui elles-mêmes activent d'autres protéines. Ce sont ces dernières qui déclenchent des réactions produisant les réponses physiologiques. Ainsi, une seule hormone fixée à son récepteur peut produire plusieurs 1000iers d'AMPc, qui vont chacun activer plusieurs milliers de protéines… c'est pourquoi les hormones hydrosolubles **peuvent agir à de très faibles concentrations : elles déclenchent une réaction en chaine qui multiplie ou amplifie l'effet initial.**

Les **hormones liposolubles** comprennent les hormones stéroïdes (dérivés du cholestérol ; dont les hormones gonadiques) et les hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Les hormones liposolubles **circulent dans le sang (tissu de type aqueux) liées à des protéines de transport** qui y accroissent leur solubilité.

Les récepteurs cellulaires de ces hormones se trouvent à l'intérieur des cellules-cibles, soit dans le cytosol, soit dans le noyau. La fixation de l'hormone l'active. **Le complexe récepteur-hormone activé modifie alors l'expression génique** : il stimule ou inhibe l'expression de gènes spécifiques de l'ADN du noyau. La transcription puis la traduction de ces gènes **aboutit à la synthèse de nouvelles protéines, généralement des enzymes, qui modifient l'activité de la cellule et déclenchent la réponse physiologique propre à l'hormone.**

La plupart des hormones sont libérées par brèves décharges entre lesquelles il y a peu de sécrétions. Si une glande endocrine est stimulée, les décharges deviennent plus fréquentes et la concentration sanguine des hormones produite par la glande augmente. En l'absence de stimulation, le taux d'hormones dans le sang diminue. La **régulation de la sécrétion** évite que la production de n'importe quelle hormone soit excessive ou insuffisante.

La sécrétion d'une hormone est régie par 3 types de stimulus :

- Des **fluctuations des composantes chimiques du sang** telles que des ions (Na^{+}, Ca^{2+}, etc.)

[1] AMPc pour Adénosine Monophosphate cyclique, molécule chimique intracellulaire produite à partir de l'ATP Adénosine Triphosphate.

- Des **signaux du système nerveux**
- **D'autres hormones**

La plupart des mécanismes de régulation hormonale fonctionnent par rétro-inhibition (ou rétrocontrôle négatif), mécanisme de régulation qui ajuste la valeur du facteur contrôlé dans le sens inverse de la modification de départ.

Quelques uns des mécanismes de régulation hormonale sont fondés sur la rétro-activation (ou rétrocontrôle positif). Par exemple, pendant l'accouchement, l'ocytocine stimule les contractions utérines qui stimulent à leur tour la libération d'une plus grande quantité d'ocytocine.

Ainsi, à tout moment, le corps sait s'il faut continuer à fabriquer ou s'il faut freiner la fabrication de ces hormones, via les récepteurs qui informent l'hypothalamus.

Une fois son rôle accompli, **l'élimination de l'hormone se fait en général par la voie hépatique (dégradation) puis rénale (évacuation)** (*cf.* **Figure 5**).

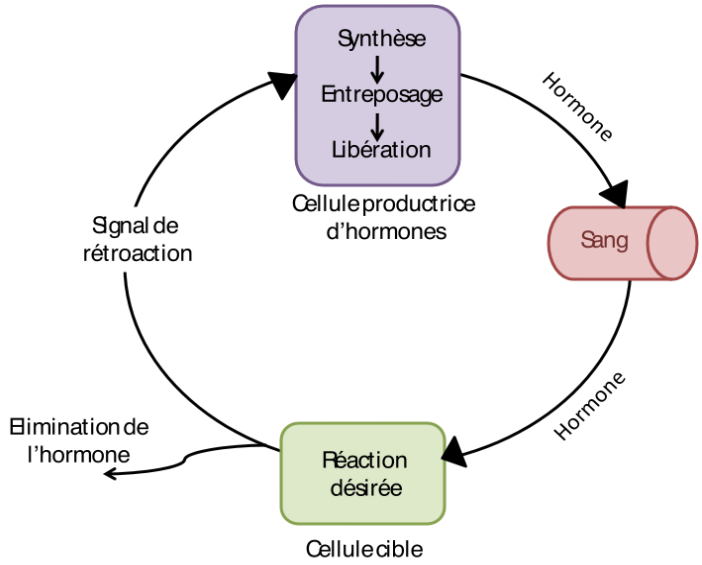


Figure 5 – Cycle général d'une hormone.

B- L'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus constitue le lien d'intégration le plus important entre le SN et le SE. Il reçoit en effet des signaux du système limbique, du cortex cérébral, du thalamus et de la formation réticulaire, de même que des signaux sensoriels des viscères et de la rétine. C'est pourquoi les émotions, la douleur ou le stress causent des fluctuations de l'activité de l'hypothalamus. Ce dernier régit à son tour le SNA et régule la température du corps, la faim, la soif, le comportement sexuel et les réactions de défense, telle la peur ou la colère.

L'hypothalamus est non seulement un centre de régulation important du SN, mais aussi une glande endocrine essentielle. Au moins neuf hormones différentes y sont synthétisées. L'hypophyse en sécrète sept autres. Ces 16 hormones jouent conjointement un rôle majeur dans la régulation de presque tous les aspects de croissance, du développement, du métabolisme et de l'homéostasie.

L'hypophyse comprend deux lobes : l'adénohypophyse (lobe antérieur) et la neurohypophyse (lobe postérieur) appelée ainsi car elle ne sécrète pas d'hormones. La neurohypophyse contient les axones et terminaisons axonales de plus de 10 000 neurones dont les corps cellulaires sont dans l'hypothalamus. **La sécrétion des hormones de l'adénohypophyse est en**

revanche stimulée par les hormones de libération (libérines) et freinée par les hormones d'inhibition (statines) de l'hypothalamus, les deux structures étant anatomiquement reliées par le système porte hypothalamohypophysaire, via l'infundibulum[1].

Je ne détaillerai pas l'ensemble des hormones produites par l'hypothalamus et l'hypophyse, ainsi que leurs rôles. Un bon résumé est donné par la **Figure 6** ci-dessous.

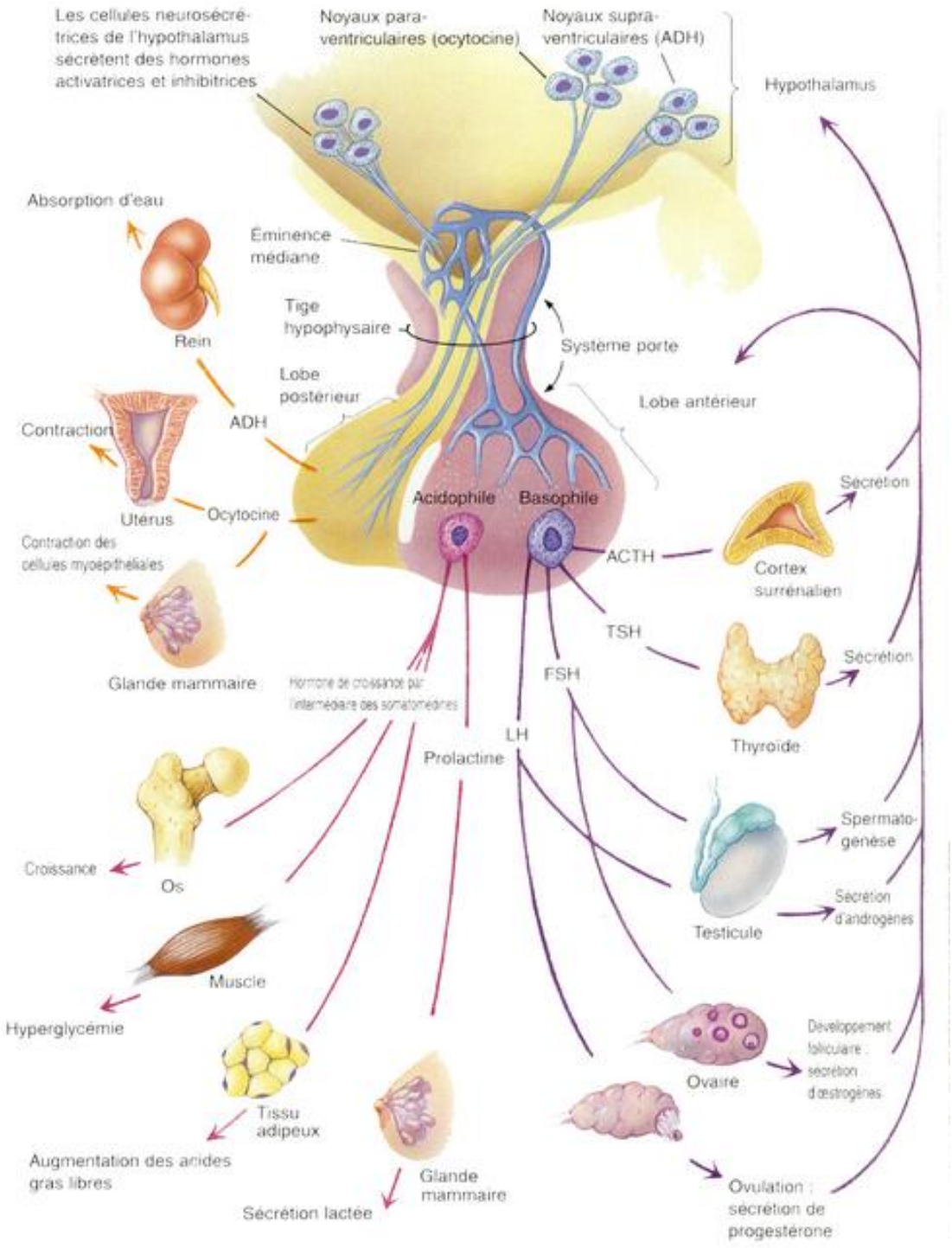


Figure 6 – Résumé des principales hormones de l'hypothalamus et de l'hypophyse et de leurs rôles. (Source : http://dematice.org/ftpemed/histo/endo/res/image_19.png)

[1] Anciennement appelé tige pituitaire.

C- Les glandes surrénales

Les deux glandes surrénales qui coiffent chacune un rein, ont la forme d'une pyramide aplatie. Durant le développement embryonnaire, elles se différencient en **deux régions distinctes sur le plan structurel et fonctionnel : un grand cortex surrénal ou corticosurrénale situé en périphérie, et une petite médulla surrénale ou médullosurrénale située au centre**. Chaque glande est recouverte de tissu conjonctif et est richement vascularisée.

1. La corticosurrénale

Le cortex surrénal est divisé en **trois couches ou zones qui sécrètent des hormones distinctes** (**Figure 7**) :

- La couche externe est appelée **zone glomérulée** : elle sécrète des **hormones minéralocorticoïdes** qui influent sur l'homéostasie de certains minéraux, tels le sodium et le potassium.
- La couche moyenne est la **zone fasciculée** : elle sécrète des **glucocorticoïdes**, hormones influant sur l'homéostasie du glucose.
- La couche interne est appelée **zone réticulée** : elle sécrète de petites quantités **d'androgènes faibles**, des hormones stéroïdes à effets « masculinisants ».

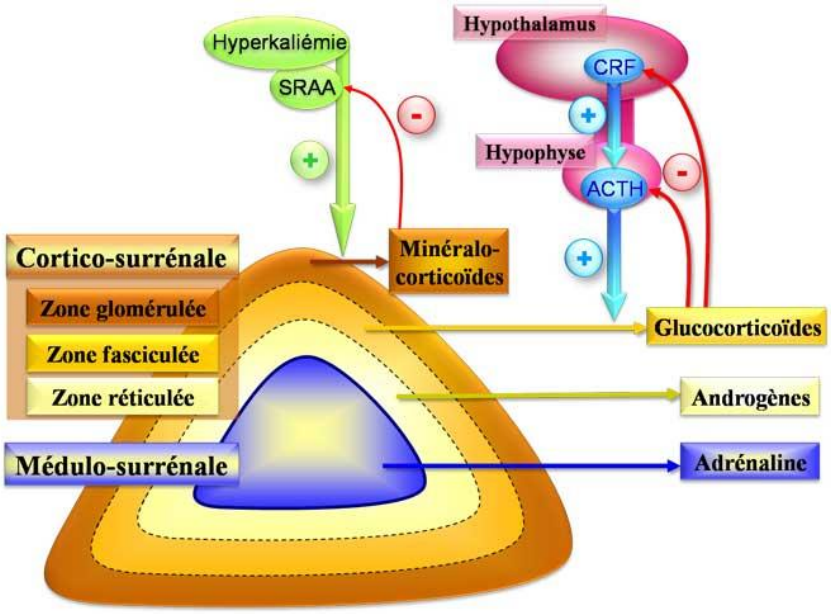


Figure 7 – Physiologie des glandes surrénales
(Source : http://www.memobio.fr/images/bioc/phy_surr.jpg).

Les ***minéralocorticoïdes*** (principalement l'aldostérone) contrôlent **l'équilibre électrolytique** dans le liquide extracellulaire. Pour cela, elles **augmentent la réabsorption rénale du sodium et de l'eau et diminuent celle du potassium**. Leur sécrétion est régie par le système rénine-angiotensine-aldostérone et la concentration sanguine de potassium.

Les ***glucocorticoïdes*** comportent trois hormones principales : le **cortisol (95%),** la cortisone et la corticostérone, qui sont fortement impliquées dans la **régulation du métabolisme énergétique de la plus grande partie des cellules de l'organisme, jouant ainsi un rôle majeur dans la résistance au stress**.

La sécrétion des glucocorticoïdes est régulée par un mécanisme de rétro-inhibition hypothalamohypophysaire classique. **Leur sécrétion est ainsi régie par la corticolibérine (CRH)**

hypothalamique qui stimule la production de corticotrophine (ACTH) par l'hypophyse. **L'ACTH** est transportée par le sang jusqu'au cortex surrénal où elle **stimule la sécrétion de glucocorticoïdes, particulièrement du cortisol, par les cellules de la zone fasciculée**.

Les glucocorticoïdes ont de **nombreux effets sur leurs effecteurs** :

- **Sur le métabolisme glucidique**
    - Ils sont **hyper-glycémiants** (pour apporter l'énergie nécessaire aux muscles et à l'activité physique et ainsi répondre au stress). Ils augmentent le taux de sucre sanguin en diminuant la pénétration du glucose dans la cellule.
    - Ils augmentent aussi la néoglucogenèse (fabrication du glucose à partir des protéines et des lipides).
- **Sur le métabolisme protidique**
    - Les glucocorticoïdes ralentissent la synthèse des protéines dans tous les organes, sauf le foie (qui accompagne la gestion du stress en participant notamment à la fabrication des anticorps AC et du fibrinogène).
    - Ils augmentent le catabolisme protidique, surtout dans les myocytes, et par conséquent, le taux des acides aminés circulants. Ces derniers peuvent être utilisés par les cellules somatiques pour la synthèse de nouvelles protéines ou la production d'ATP.
- **Sur le métabolisme lipidique**
    - Ils mobilisent les lipides dans la néoglucogenèse (surtout les triglycérides) (via la lipolyse dans les adipocytes, libérant ainsi des acides gras dans le sang).
    - Ils modifient la répartition des graisses de l'organisme : morphologie de graisse haute (poitrine, épaules, bras, avant-bras, abdomen jusqu'à la taille), assèchement du bas du corps (jambes, fesses, sans cellulites jusqu'au nombril).
- **Sur le cœur et la circulation**
    - Les glucocorticoïdes **augmentent la force de contraction du cœur**, entrainant parfois des extrasystoles en phase de stress aigu, voire même des infarctus.
    - Ils rendent les vaisseaux sanguins plus sensibles à des hormones vasoconstrictrices, faisant ainsi **augmenter la tension artérielle**.
    - Ils **favorisent l'action des catécholamines** (adrénaline, noradrénaline et dopamine).
- **Sur l'estomac**
    - Ils **augmentent la part d'ulcérogenèse du suc gastrique** (acide chlorhydrique).
- **anti-inflammatoire et antiallergique**
    - Les glucocorticoïdes baissent le nombre de mastocytes (globules blancs spécifiques de l'allergie), diminuant ainsi la présence d'histamine, molécule de l'inflammation et de l'allergie.
    - Ils stabilisent la membrane des lysosomes (qui contiennent des enzymes, contenus dans les macrophages capables de phagocytose). Or le nettoyage cellulaire, donc l'action des macrophages, crée de l'inflammation.
    - Ils inhibent les leucocytes qui jouent un rôle dans la réaction inflammatoire. Malheureusement, ils **retardent aussi la réparation des tissus conjonctifs et ralentissent de ce fait la cicatrisation**.

      A long terme, la sécrétion accrue de glucocorticoïdes participe donc à l'effondrement du système immunitaire.
- **Sur la rétention hydrosodée**
    - Ils **favorisent la rétention d'eau et de sel** d'où l'aspect soufflé du visage et du haut du corps.

Les glucocorticoïdes, et notamment le cortisol, ne sont pas délétères dans leur physiologie normale, puisqu'ils servent principalement à répondre physiquement au stress. En revanche, un stress qui dure (phase de résistance de Selye) maintient les taux de cortisol élevés pendant de

longues périodes, entrainant l'effondrement (phase d'épuisement) du système immunitaire, à l'origine ensuite d'inflammations à bas bruit, pouvant être sources de nombreuses pathologies.

De petites quantités ***d'androgènes*** faibles sont sécrétés chez l'homme et chez la femme par la corticosurrénale. Le principal est la **DHA** (déhydroépiandrostérone) qui intervient dans la **fabrication des hormones sexuelles mâles et femelles** (testostérone, progestérone et œstrogènes)[1].

La régulation des androgènes surrénaliens n'est pas complètement élucidée, mais on sait que la principale hormone qui stimule leur sécrétion est l'ACTH.

2. La médullosurrénale

La médulla surrénale est en fait un **ganglion modifié du tronc orthosympathique du SNA**. Elle se forme à partir du même tissu embryonnaire que tous les autres ganglions du tronc sympathique, mais ses neurones, dépourvus d'axones, constituent des amas autour des gros vaisseaux sanguins.

Au lieu de libérer un neurotransmetteur dans une fente synaptique, ses neurones sécrètent des hormones. **Ces cellules endocrines, appelées cellules chromaffines, sont innervées par des neurones préganglionnaires de la partie sympathique du SNA. Comme le SNA agit directement sur les cellules chromaffines, la libération d'hormones s'effectuent très rapidement.**

Les deux principales hormones sécrétées par la médullosurrénale sont **l'adrénaline et la noradrénaline**. Le cortisol sécrété par le cortex surrénal entraine la synthèse de l'enzyme nécessaire à la transformation de la noradrénaline en adrénaline. **Ces hormones (contrairement à celles du cortex surrénal) ne sont pas indispensables car elles ne font qu'intensifier les réactions orthosympathiques dans d'autres parties du corps**.

Dans les situations stressantes et lors d'exercices physiques intenses, des IN provenant de l'hypothalamus stimulent les neurones sympathiques préganglionnaires, qui libèrent un NT, l'Ach. L'Ach stimule à son tour la création d'adrénaline et de NA par les cellules chromaffines, qui intensifient considérablement la réaction d'alarme. En augmentant le rythme cardiaque et la force de contraction, elles font augmenter le débit cardiaque, ce qui élève la pression artérielle. Elles accroissent également le débit sanguin vers le cœur, le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux ; elles dilatent les voies respiratoires, et elles élèvent la glycémie (par glycogénolyse hépatique) et le taux sanguin d'acides gras. Toutes ces réactions ont pour effet de donner à l'organisme les conditions optimales pour combattre le stress.

III- Le système immunitaire

Le SI n'est pas un organe mais un **réseau de cellules et de substances** (anticorps, cytokines, substances inflammatoires) **diffusées dans tout l'organisme**. La réponse immunitaire est donc avant tout une réponse de caractère général, une **réponse systémique** qui implique des secteurs du SI situés dans des zones corporelles distantes les unes des autres (Bottaccioli 2006).

[1] Chez l'homme, après la puberté, la testostérone est sécrétée en plus grande quantité par les testicules. La quantité d'androgènes sécrétée par la corticosurrénale est généralement si faible que ses effets sont négligeables.

Chez la femme, en revanche, les androgènes de la corticosurrénale jouent un rôle important : ils contribuent au maintien de la libido et sont convertis en œstrogènes (stéroïdes sexuels féminisants) par d'autres tissus de l'organisme. Après la ménopause, quand la sécrétion d'œstrogènes par les ovaires cesse, tous les œstrogènes proviennent de la conversion d'androgènes surrénaliens.

Il n'est pas possible de séparer la cellule immunitaire de son contexte, et par conséquent des influences qu'exerce le milieu dans lequel elle opère, milieu constitué de vaisseaux sanguins, de nerfs, de cellules, de substances et de structures tissulaires, et dont les messages sont représentés par des hormones, des NT, des cytokines et autres substances biologiquement actives (Bottaccioli 2006).

Ce système est en perpétuel mouvement : avec le sang et la lymphe, les cellules immunitaires se déversent hors des vaisseaux sanguins à travers les tissus et patrouillent sans relâche, capables à tout moment de devenir actives, et par conséquent d'intercepter et éventuellement détruire des antigènes, de se transformer en cellules qui conserveront la mémoire de cette rencontre, avant de mourir sous le feu ennemi (par nécrose) ou de mort naturelle (par apoptose) (Bottaccioli 2006).

Comprendre et décrire sous forme simplifiée cette complexité en mouvement est bien sûr très difficile et sortirait du cadre de ce mémoire. Il n'en reste pas moins qu'il est très utile d'avoir une idée de ce qu'il se passe continuellement dans l'organisme.

Les très nombreuses cellules immunitaires sont réparties dans des circuits stratégiques qui impliquent l'ensemble de l'organisme : la peau, les muqueuses, le sang et la lymphe.

Le système lymphatique (SL) recueille la lymphe, *i.e.* le fluide interstitiel provenant des capillaires, et un réseau très dense de vaisseaux qui intéresse pratiquement tout le corps avec quelques exceptions dont la plus notable est le cerveau.

Le cerveau possède en effet un SL qui lui est propre dans la mesure où le rôle de drainage, tenu dans le reste du corps par le SL, est tenu ici par le **liquide cérébro-spinal** produit dans certaines zones cérébrales et qui, comme la lymphe, se déverse dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du système veineux. En outre, le cerveau est recouvert de trois membranes, les « méninges », où se trouvent certains types de cellules immunitaires. Ainsi, les antigènes qui arrivent au cerveau via le sang et sont par conséquent présents dans le liquide cérébro-spinal, peuvent être interceptés par des cellules immunitaires (cellules dendritiques et macrophages) qui peuvent déclencher une réaction immunitaire interne au cerveau, réaction qui implique aussi bien les cellules immunitaires présentes dans l'organe (microglie) que les lymphocytes qui arrivent par le sang et traversent la barrière protectrice du cerveau, la barrière hémato-encéphalique (Bottaccioli 2006).

Il n'y a donc pas d'organe qui ne soit pas concerné par le SI, soit parce qu'il possède sa propre armée permanente, soit parce qu'il est constamment piloté par l'intermédiaire de la circulation sanguine et lymphatique.

A- La résistance non spécifique : les défenses innées

Plusieurs mécanismes contribuent aux défenses innées, aussi appelées résistance non spécifique à la maladie (ou immunité innée), mais tous partagent deux propriétés : **ils sont présents à la naissance et ils offrent une protection immédiate contre un large éventail d'agents pathogènes et de substances étrangères**. Ces mécanismes de défense fonctionnent toujours de la même façon, quel que soit l'intrus, et comprennent **deux lignes de défense** :

- Les **barrières physiques et chimiques superficielles** que constituent la peau et les muqueuses,
- **Plusieurs défenses non spécifiques internes** qui incluent les protéines antimicrobiennes, les cellules tueuses naturelles (Natural Killers NK), les phagocytes, la réaction inflammatoire et la fièvre.

1. La première ligne de défense : la peau et les muqueuses

La peau et les muqueuses forment des barrières mécaniques ou physiques (l'épiderme et ses couches de cellules kératinisées, le revêtement épithélial des muqueuses et le mucus sécrété, les vibrisses et cils de certaines muqueuses, les larmes, la salive, la sueur, les sécrétions vaginales, l'évacuation de l'urine, la défécation et le vomissement…) **et des barrières chimiques** (le sébum de la peau, l'acidité de la peau, du suc gastrique et des sécrétions vaginales, le lysozyme des larmes, de la salive, de la sueur, des sécrétions nasales et vaginales, du sperme et du lait maternel) qui s'opposent à l'entrée d'agents pathogènes et de substances étrangères et/ou participent à leur destruction.

A ces facteurs physiques et chimiques **s'ajoute l'action de la flore microbienne normale qui réside en permanence à la surface de la peau et de certaines parties des muqueuses** (intestinales et vaginales notamment). La présence de la flore « amie » normale exerce un **effet barrière** qui s'oppose à l'implantation de microorganismes « ennemis ».

Les muqueuses concernent une bonne part des cavités internes du corps : de la bouche jusqu'aux amygdales et aux végétations adénoïdes, à la trachée, aux bronches, à l'œsophage, à l'estomac, à l'intestin grêle et au côlon, aux glandes mammaires, à l'utérus, au vagin et à l'anus (Bottaccioli 2006).

Le SI des muqueuses, puissant, fonctionne comme un grand circuit unique, structuré en plusieurs niveaux et dont les effets peuvent donc intéresser, en bien ou en mal, de nombreuses régions et organes corporels (Bottaccioli 2006).

2. La seconde ligne de défense : les défenses non spécifiques internes

Lorsque les agents pathogènes arrivent à franchir les barrières physiques et chimiques de la peau et des muqueuses (coupures, brûlures, piqures, muqueuses perméables…), ils se heurtent à une **seconde ligne de défense, composée de** :

- **Protéines antimicrobiennes internes**, qui détruisent ou inhibent la multiplication des microorganismes :
    - Le **système du complément**, groupe de protéines normalement inactives dans le plasma sanguin. Activées, elles favorisent voire amplifient certaines réactions immunitaires : cytolyse des microorganismes, phagocytose, réaction inflammatoire ;
    - Les **interférons**, protéines produites par des cellules infectées par des virus, se lient aux membranes des cellules saines voisines et déclenchent dans ces cellules la synthèse de protéines antivirales qui perturbent la réplication de ces agents infectieux ;
    - Les **transferrines**, protéines plasmatiques qui captent le fer, inhibant ainsi la prolifération de certaines bactéries en réduisant la quantité de fer disponibles dont elles ont besoin pour se multiplier.
- **cellules NK**, lymphocytes circulants dans le sang et présents dans la rate, les nœuds lymphatiques et la moelle osseuse rouge, qui détruisent par cytolyse les cellules portant sur leur membrane certaines protéines anormales ou inhabituelles (cellules infectées par exemple). **Elles tuent donc les cellules infectées** mais pas les microorganismes qu'elles contiennent. Ceux-ci, une fois libérés, peuvent ensuite être détruits par phagocytose.
- **Phagocytes**, cellules spécialisées dans la phagocytose, *i.e.* l'ingestion des microorganismes ou d'autres particules. Les deux principaux types de phagocytes sont les **granulocytes neutrophiles**, les premiers à migrer vers une région infectée, et les **macrophagocytes**. Des macrophagocytes fixes montent la garde en permanence dans des tissus particuliers en bonne santé (peau, tissu conjonctif, foie, poumons, SN, rate, nœuds lymphatiques, moelle osseuse rouge), et assurent notamment une fonction de présentation de l'antigène.
- Une **réaction inflammatoire**, **en réponse à une lésion tissulaire**. Elle participe à l'élimination des microorganismes, des toxines et des substances étrangères présents dans une lésion et prépare l'endroit endommagé pour la réparation tissulaire. Plusieurs substances participent à la réaction inflammatoire :

- **L'histamine**, libérée par les mastocytes du tissu conjonctif, et les granulocytes basophiles et les thrombocytes du sang, qui entraine la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, permettant ainsi aux anticorps et facteurs de coagulation de sortir du sang pour atteindre la région lésée.
- Les **kinines**, qui déclenchent la vasodilatation, augmentent également la perméabilité des vaisseaux et jouent le rôle d'agents chimiotactiques pour les phagocytes.
- Les **prostaglandines** (PG), lipides libérés par les cellules endommagées, qui amplifient les effets de l'histamine et des kinines.
- Les **leucotriènes**, produits par les granulocytes basophiles et les mastocytes, renforcent la perméabilité des vaisseaux sanguins et jouent un rôle dans l'adhérence des phagocytes aux agents pathogènes.
- Le **complément**, qui stimule la libération d'histamine, attire les granulocytes neutrophiles et favorise la phagocytose. Certains composants peuvent aussi détruire des bactéries.

- La **fièvre** qui est l'une des **manifestations cliniques importantes de la défense non spécifique** de l'organisme durant la réaction inflammatoire et les infections. Elle amplifie les effets antiviraux des interférons, inhibe la croissance de certains microorganismes et accélère les réactions de l'organisme qui favorisent la guérison.

Cette première ligne d'activation du système, cette résistance non spécifique ou innée, peut aussi s'épuiser elle-même : c'est ce qui arrive normalement dans l'organisme dans les situations d'urgence limitée lorsqu'il s'agit de guérir une blessure bénigne par exemple. Dans d'autres cas en revanche, l'activation de cette résistance naturelle comporte ensuite l'activation d'une résistance spécifique centrée sur les LT et LB et que l'on nomme « immunité acquise, adaptative ou spécifique ».

B- La résistance spécifique : l'immunité acquise

La résistance spécifique à la maladie comprend la production de lymphocytes ou d'anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes spécifiques. **Les antigènes sont des substances chimiques que le SI reconnait comme étrangères** et qui provoquent une réponse immunitaire.

Deux propriétés distinguent l'immunité des défenses non spécifiques :

- **La réaction « *spécifique* » à des molécules étrangères définies, les antigènes, ce qui suppose la capacité de distinguer les molécules du soi et celles du non-soi.**
- **Et la *mémoire* de la plupart des antigènes déjà rencontrés, permettant qu'une nouvelle exposition à ces antigènes déclenche une réponse plus rapide et plus vigoureuse.**

Notre organisme est sans cesse sollicité par des stimuli provenant de son environnement : la vie est en soi un échange énergétique avec le monde qui l'abrite (Bottaccioli 2006).

Le SI peut être stimulé par des substances en contact avec la peau, avec les muqueuses (respiratoires et gastro-intestinales) ou avec le sang.

La grande partie des substances potentiellement réactives (antigènes) entre par le nez ou la bouche lors de deux fonctions vitales primaires : respirer et manger. Pour les antigènes inhalés avec l'air, ce sont les **amygdales et les adénoïdes** qui constituent les avant-postes du SI des muqueuses concernées. Pour ceux ingérées avec la nourriture, sont concernés en premier lieu **l'épithélium intestinal (avec les cellules M) et les amas de tissu lymphoïde distribués un peu partout dans l'intestin mais majoritairement au niveau de la section finale de l'intestin grêle (iléon) appelées Plaques de Peyer** (Bottaccioli 2006).

1. La maturation des lymphocytes B et T

Dans la moelle osseuse rouge est produit, à partir d'un précurseur commun : la cellule souche hématopoïétique, un flux continu de cellules immunitaires parmi lesquelles les lymphocytes, qui avant d'être prêts à agir subissent une formation primaire et secondaire (Bottaccioli 2006).

Les deux classes principales de lymphocytes ne suivent pas les mêmes parcours évolutifs : **tandis que les LB achèvent leur premier cycle de préparation dans la moelle osseuse, *i.e.* à l'endroit même où ils sont produits, les LT doivent, pour subir leur première formation, migrer dans le thymus**, un organe situé derrière le sternum. S'y déroule alors un **processus complexe de sélection** qui élimine les LT potentiellement réactifs à l'égard de l'organisme (sélection négative) et autorise la sortie aux seuls lymphocytes non auto-réactifs (sélection positive), lymphocytes également appelés « vierges » ou « naïfs ». Les lymphocytes vierges sont alors prêts à recevoir un deuxième cycle de formation (Bottaccioli 2006).

Dans la moelle osseuse et le thymus, les lymphocytes commencent à produire plusieurs protéines caractéristiques qui s'insèrent dans leurs membranes : ce sont des **récepteurs d'antigènes**, capables de reconnaitre un antigène spécifique.

En plus de ces récepteurs d'antigènes, les LT portent également à leur sortie du thymus soit des protéines CD4, soit des protéines CD8, caractérisant ainsi deux types de LT aux fonctions très différentes : les LT CD4 (= LT4 = LT auxiliaire) et les LT CD8 (= LT8 = LT cytotoxique).

Les LB et les LT, libérés par la moelle osseuse et le thymus, circulent alors continuellement dans les circuits lymphatiques, dans la rate, dans les plaques de Peyer, à la recherche du contact avec l'antigène adéquat, celui qui convient au récepteur et leur permettra de passer de la virginité à la maturité. **Une fois sensibilisés** par l'antigène au niveau de ces organes lymphoïdes secondaires, les **LT et LB seront prêts à organiser une réponse**, laquelle ne surviendra cependant que plus tard, **après qu'ils auront migré hors des nodules lymphatiques et qu'aura eu lieu une multiplication cellulaire** (clones). La réponse immunitaire sera donnée là où le besoin s'en fera sentir, *i.e.* potentiellement dans toutes les régions du corps, sans oublier que **les voies préférentielles utilisées par les cellules immunitaires sont le circuit lymphatique avec ses nodules lymphatiques locaux (qui drainent une zone déterminée de la peau et des muqueuses), le grand circuit des muqueuses (gastro-intestinales, bronchites, rhinopharyngées, vaginale, rectale) et la rate** (Bottaccioli 2006). Ensemble, ces amas de tissus lymphatiques dispersés dans le tissu conjonctif des muqueuses forment le **MALT ou tissu lymphoïde associé aux muqueuses**.

2. Les différents types de réponse immunitaire

L'immunité comprend deux types de réponses étroitement liées, toutes deux déclenchées par les antigènes :

- **La réponse immunitaire à médiation cellulaire** se caractérise par la prolifération des **LT cytotoxiques** (LT8) capables d'attaquer directement l'antigène envahisseur.
- Dans la **réponse immunitaire humorale**, les LB se transforment en plasmocytes qui synthétisent et sécrètent des protéines spécifiques appelés **anticorps ou immunoglobulines**. **Un anticorps donné peut se lier à un antigène spécifique (créant un complexe antigène-anticorps) et l'inactiver**.

La plupart des LT4 deviennent des LT auxiliaires qui « facilitent » aussi bien la réponse immunitaire à médiation cellulaire que la réponse immunitaire humorale.

Le rôle des LT auxiliaires est alors crucial car, en fonction de l'environnement dans lequel ils opèrent, *i.e.* selon la présence de certaines cytokines plutôt que d'autres (*cf.* partie sur les cytokines ci-dessous)**, ils peuvent se différencier en trois groupes : premier, second et troisième type (désignés par les sigles Th1, Th2 et Th3).** Ainsi, une présence d'IL-12 et d'interféron-γ stimulera la formation de lymphocytes Th1 ; inversement l'IL-4 et l'IL-10 stimuleront respectivement les

lymphocytes Th2 et Th3 (Bottaccioli 2006). L'action de ces différents types de LT auxiliaires aboutit à différentes réponses :

- La **réponse Th1** qui active surtout les **macrophages et les NK** (résistance non spécifique) et les **LT cytotoxiques** (réponse immunitaire à médiation cellulaire), constitue la réponse la plus efficace **contre les agents pathogènes intracellulaires** (dont font partie les virus, certaines bactéries et certains mycètes), **certaines cellules cancéreuses** et les greffes de tissus étrangers.
- La **réponse Th2**, avec l'activation des **LB et la production d'anticorps** (réponse immunitaire humorale). C'est la réponse la plus efficace **contre les antigènes présents dans les liquides de l'organisme** (sang, lymphe, liquide extracellulaire) **et les agents pathogènes extracellulaires** comme les bactéries, les mycètes ou les vers qui se trouvent à l'extérieur des cellules.

Ainsi, en fonction de son emplacement, un agent pathogène donné peut déclencher les deux types de réponses immunitaires.

- La **réponse Th3** est la réponse de **régulation du système**, celle qui garantit que les deux premières, très puissantes contre les virus, les bactéries et les parasites mais également très dangereuses pour l'organisme lui-même, soient enfin désactivées. En somme, **c'est l'interrupteur qui arrête les réactions immunitaires**.

Pour bien comprendre cela, on peut imaginer une balance dont les deux plateaux sont constitués des réponses Th1 et Th2 et dont le dispositif équilibreur est représenté par la réponse Th3. **Un déséquilibre passager de la réponse, dans un sens ou dans l'autre, est positif, mais il ne doit pas se prolonger sous peine de fortes conséquences négatives sur l'organisme lui-même**.
C'est justement pour éviter ces ennuis que l'organisme tend à sélectionner quelques types de réponses en fonction de l'organe ou du tissu où survient l'activation immunitaire.

3. Voyage à l'intérieur du corps

Les antigènes qui échappent aux défenses non spécifiques aboutissent habituellement dans le tissu lymphatique en empruntant l'une des trois voies suivantes (Bottaccioli 2006) :

- Lorsque l'antigène entre **en contact avec l'épithélium intestinal** (MALT), il est contraint de suivre un **parcours obligé**, celui des cellules M sous lesquelles se trouvent les plaques de Peyer dotées du jeu complet des cellules immunitaires aptes à répondre, en particulier les LT et LB. **Les LB sont les cellules reines du système mucosal** car ce sont elles qui produisent une catégorie particulière d'anticorps : **l'immunoglobine A sécrétoire** (IgA) qui est le principal outil défensif des muqueuses. La réponse immunitaire ne se produit cependant pas **à l'intérieur des plaques de Peyer : là, les lymphocytes reconnaissent l'antigène, y sont sensibilisés (priming), se multiplient (expansion clonale) et migrent en suivant la voie lymphatique** (via les nodules lymphatiques mésentériques) : ils reviendront ensuite dans l'intestin par le biais de la circulation sanguine où il produiront une réponse immunitaire spécifique caractérisée, en général, par la production d'IgA sécrétoire qui neutralise l'antigène.
- Lorsque l'antigène entre **en contact avec une surface cutanée**, l'antigène est **capturé par les cellules dendritiques spécialisées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes**. Mais cette présentation ne se produit pas sur place ; **les cellules dendritiques migrent de la peau vers les nodules lymphatiques de la zone. C'est là que se produit l'habituelle rencontre entre les cellules qui présentent l'antigène, les dendritiques justement, et les lymphocytes**. **Après avoir subi la sensibilisation** et avoir réalisé l'expansion clonale subséquente, les lymphocytes, surtout **les LT cytotoxiques, migreront au niveau de la peau où ils produiront une réponse immunitaire spécifique**.
- **Lorsqu'un antigène pénètre directement dans le sang, la réponse intervient au niveau de la rate qui remplit ainsi son rôle de filtre de sang**.

Après être sortis du système lymphatique et être rentrés dans la circulation sanguine, **les lymphocytes qui ont été sensibilisés (priming) à un antigène déterminé auront tendance à revenir dans les nodules lymphatiques où la rencontre avec cet antigène a eu lieu** et dans les tissus drainés par ces nodules lymphatiques locaux. Ce processus est appelé **« homing ».** On assiste par conséquent à un parcours obligé, une **voie privilégiée, qui poussera les lymphocytes à suivre les mêmes chemins déjà battus**. On peut se douter que la densité du trafic et la densité du « homing » dépendront de l'intensité de la signalisation en provenance de la zone concernée, *i.e.* de son degré d'inflammation (Bottaccioli 2006).

L'inflammation est en effet la réponse de base du système : de la zone enflammée se libère une myriade de substances produites par un éventuel micro-organisme déclencheur de la réponse et/ou par le SI lui-même. **Ces substances, les cytokines, chémokines et autres médiateurs de l'inflammation, sont en mesure d'appeler des quantités importantes de cellules immunitaires**.

4. Les cytokines

Les cytokines sont de petites hormones protéiques qui stimulent ou inhibent de nombreuses fonctions cellulaires normales, telles que la croissance et la différenciation cellulaires. Sécrétées par un large panel de cellules (lymphocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, hépatocytes…), **certaines cytokines stimulent la prolifération de cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse rouge, d'autres régissent l'activité de cellules qui participent aux défenses non spécifiques ou aux réponses immunitaires**.

Tableau 2. Résumé de quelques cytokines qui participent aux réponses immunitaires (d'après Tortora & Derrickson 2007).

Cytokine	Origine (sécrétée par)	Fonctions
Interleukine-1 (IL-1)	monocytes et macrophagocytes	Favorise la prolifération des LT auxiliaires ; cause la fièvre (via action sur hypothalamus)
IL-2	LT auxiliaires	Stimulation de la prolifération des LT auxiliaires, LT cytotoxiques et des LB ; active les NK
IL-4	LT auxiliaires	Stimulation des LB, de la sécrétion d'anticorps IgE par les plasmocytes ; favorise croissance des LT
IL-5	LT auxiliaires et mastocytes activés	Stimulation des LB, de la sécrétion d'IgA par les plasmocytes
TNF (facteur nécrosant des tumeurs)	macrophagocytes	Stimule production d'IL-1 ; stimule potentiel destructeur des granulocytes et macrophagocytes à l'égard des agents pathogènes dans les sièges d'inflammation ; action protectrice contre les virus ; pyrogène endogène
TGF-β (facteur de croissance transformant bêta)	LT et macrophagocytes	Inhibe la prolifération LT et l'activation des macrophagocytes ; rôle dans la suppression de la réponse immunitaire
Interféron γ	LT auxiliaires, LT cytotoxiques, NK	Stimule la phagocytose par les granulocytes et les macrophagocytes ; active les NK ; amplifie les réponses immunitaires spécifiques
Interférons α et β	Cellules infectées par des virus, macrophagocytes stimulés	Inhibe la réplication virale dans les cellules non infectées ; active la croissance des LT, les NK ; empêchent la formation de certaines tumeurs
Perforine	LT cytotoxiques et NK	Perfore la membrane des cellules cibles infectées, causant la cytolyse

5. La mémoire immunitaire

Une des propriétés de la réponse immunitaire est de **conserver la mémoire des antigènes spécifiques qui ont suscité cette réponse dans le passé**. La mémoire immunitaire provient de la présence d'anticorps qui restent dans l'organisme et de lymphocytes à très longues durée de vie, les **LT mémoire et les LB mémoire** qui sont issus de la prolifération et de la différenciation de LT et de LB activés par les antigènes lors de la réaction primaire. **La réaction secondaire assure la protection de l'organisme si le même agent pathogène l'envahit de nouveau**.

Tableau 3. Résumé des fonctions des cellules qui participent à la réponse immunitaire (d'après Tortora & Derrickson 2007).

Cellules présentatrices d'antigènes	
macrophagocyte	Assure la phagocytose ; traite les antigènes étrangers et les présente aux LT ; sécrète l'IL-1 et les interférons
Cellule dendritique	Se trouve dans les muqueuses, la peau et les nœuds lymphatiques ; traite les antigènes et les présente aux LT et LB
LB	Traite les antigènes et les présente aux LT auxiliaires
Lymphocytes	
LT cytotoxique	Tue les cellules cibles hôtes en libérant différentes cytokines (perforine, granulysine…) ; attire les macrophagocytes et renforce leur activité phagocytaire en sécrétant l'interféron-γ
LT auxiliaire	Collabore avec les LB pour amplifier la production d'anticorps par les plasmocytes ; sécrète l'IL-2, l'interféron-γ et le TNF
LT mémoire	Issu de la différenciation d'un LT qui reste en attente dans le SL après une réponse immunitaire primaire ; reconnait l'antigène de l'intrus d'origine, y répond rapidement et vigoureusement, et ce des années après la 1ère exposition.
LB	Se différencie en plasmocyte qui produit des anticorps
Plasmocyte	Issu de la différenciation d'un LB qui produit et sécrète des anticorps
LB mémoire	Issu de la différenciation d'un LB qui demeure après une réponse immunitaire primaire ; répond rapidement et vigoureusement à un antigène donné dans le cas où ce dernier s'introduirait à nouveau dans l'organisme.

C- Le caractère central du contexte

Ainsi, les différents types de réponses du SI dépendent non seulement du type de stimulus, virus, bactérie, parasite extracellulaire, ou toxine, mais aussi de l'environnement dans lequel survient la rencontre avec l'agent pathogène.

Par exemple, une réponse immunitaire qui se déclenche au niveau des muqueuses intestinales privilégiera le jeu Th2 avec activation de LB et production d'IgA sécrétoire avant tout. Cette réponse mettra en circulation des lymphocytes qui tendront à revenir (homing) dans le vaste système des muqueuses (intestinales, respiratoires, urogénitales).

Avec les muqueuses, deux autres organes au moins tendent structurellement à produire une riposte de type Th2 : le cerveau et l'œil. Tous deux tendent à supprimer la réponse de type Th1. Celle-ci est en effet soigneusement évitée dans les muqueuses, l'œil et le cerveau car elle pourrait provoquer des dommages à leurs propres tissus : la maladie de Crohn pour l'intestin, la sclérose multiple pour le SN et l'uvéite pour l'œil entrent dans le cadre des maladies auto-immunes de type Th1.

A l'inverse, l'activation immunitaire au niveau de la peau, du sang et des nodules lymphatiques périphériques privilégiera le jeu Th1 avec mise en circulation de LT cytotoxiques (Bottaccioli 2006).

Il n'y a donc pas de réponse immunitaire bonne en soi, sa pertinence dépend de la zone où elle se réalise. Autrement dit, la régulation de la réponse immunitaire est centrale tandis que, bien qu'importante, la nature du stimulus qui engendre cette réponse demeure secondaire (Bottaccioli 2006).

Enfin, bien que l'on divise le SI en immunité innée et en immunité adaptative pour en simplifier la compréhension, **ces deux types d'immunité sont en fait inextricablement liés**. Ainsi, l'immunité innée participe aux développements des réponses immunitaires spécifiques en présentant les antigènes, tandis que les cellules de l'immunité adaptative sécrètent des cytokines qui régulent le fonctionnement des cellules circulantes de l'immunité innée (Walsh *et al.* 2011).

Chapitre II- Les mécanismes des interactions neuro-immunes, dans leur compréhension actuelle

Il y a maintenant une vingtaine d'années que le travail de description analytique des liaisons entre SN et SI a été entrepris pour aboutir aux conclusions suivantes :

- *« **La relation esprit-cerveau-SI est scientifiquement établie et repose sur des bases biologiques précises permettant une vérification qui satisfait aux règles traditionnelles de la recherche scientifique** [reproductibilité indépendante de l'expérience et des résultats]. Il s'ensuit que l'étude de la façon dont l'esprit influence notre immunité n'est ni « new age », ni « alternative »… Elle constitue au contraire, un aspect central de la recherche dans les domaines de la neurobiologie et de l'immunologie* » (Bottaccioli 2006).
- « *Cette relation est matériellement fondée sur la découverte que **les cellules immunitaires, en premier lieu les lymphocytes, possèdent des récepteurs pour les neurotransmetteurs […] et sont, par conséquent, en mesure de lire les messages que le cerveau envoie** par l'intermédiaire de ces substances. A leur tour, **les lymphocytes sont en mesure de produire des NT, des neuropeptides et d'autres substances qui peuvent être reçues par le SN** soit dans ses terminaisons périphériques, soit au niveau cérébral. La relation est donc à double sens. **Le cerveau et le SN influence l'immunité et vice-versa*** » (Bottaccioli 2006).

Les découvertes récentes portant sur la compréhension des interactions complexes entre signaux inflammatoires et plusieurs axes hormonaux ont permis de mieux définir cette « voie à double sens ». Il en émerge aujourd'hui le concept d'un **équilibre critique entre des hormones (GH, prolactine, glucocorticoïdes, catécholamines et insuline) et des cytokines pro-inflammatoires (principalement IL-1, IL-6 et TNF-α), impliquant des organes du SI (tel que le thymus), du SN et du SE ainsi que des tissus « cibles » (tissu musculaire et adipeux)** (Borghetti *et al.* 2009). Cet équilibre peut influencer la réponse immunitaire et donc l'évolution des infections et/ou la sévérité d'une pathologie lors des états inflammatoires.

I- Les mécanismes neuro-immuns généraux

La communication constante entre SI et système neuroendocrinien assure des réponses immunitaires en homéostasie et en harmonie avec les autres fonctions organiques, de manière à maintenir la santé. En cas de pathologies aiguës, ces interactions régulatrices sont également responsables de profonds changements métaboliques et neuroendocriniens nécessaires au retour de la santé (Anisman *et al.* 1996).

La synthèse qui suit a pour objectif d'illustrer la nature de ces interactions SN-SE-SI (**Figure 8**).

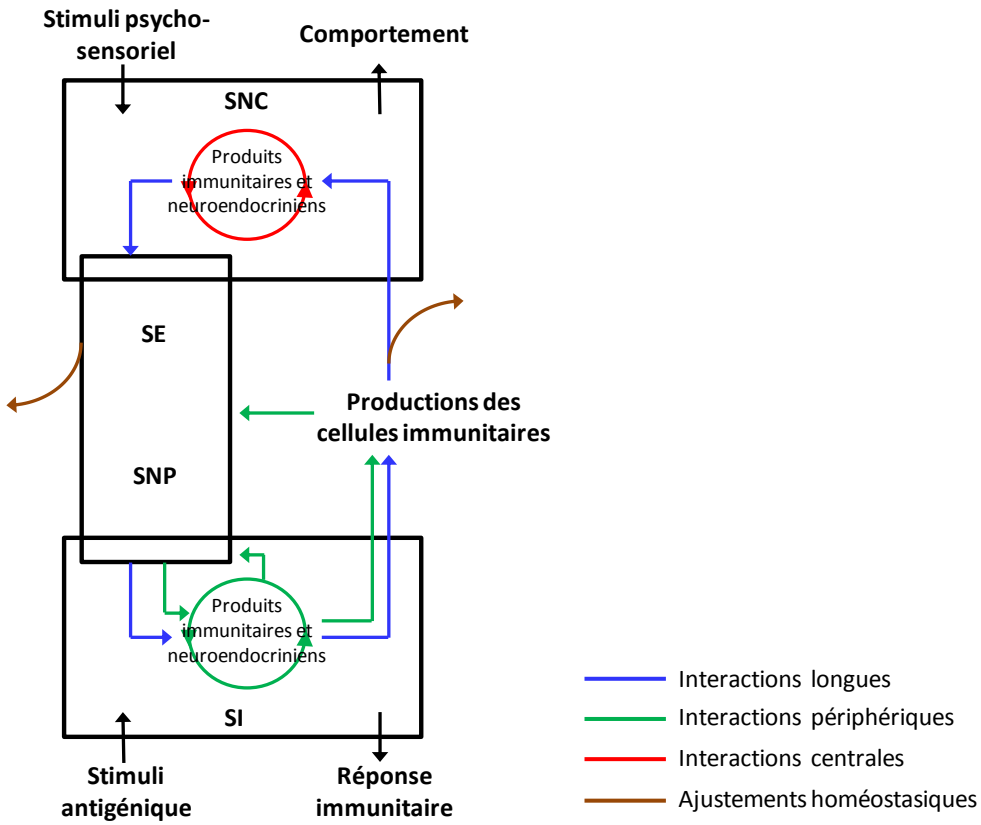


Figure 8 – Le réseau SN-SE-SI (d'après Besedovsky & del Rey 2007).
Les SN, SE et SI peuvent interagir à de multiples niveaux. Schématiquement, ces interactions sont classées en boucles longues (flèches bleues) et courtes (vertes). Il existe également des interactions intracérébrales (cercle rouge). Les flèches marron représentent d'autres conséquences homéostasiques de ces interactions. Le déroulé de ces interactions peut être modifié par des stimuli agissant primairement sur le SN ou le SI, tels que les stimuli psycho-sociaux. Le résultat de ces interactions peut moduler l'immunité et/ou le comportement.

A- La communication dans la réponse immunitaire

Le SN peut influencer le SI par deux voies majeures : l'axe neuroendocrinien et le SNA.
La **réponse neuroendocrine** est basée sur :

- L'activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales (HHS) avec sécrétion périphérique de cortisol ;
- L'activité de l'axe somatotrope (GH, IGF-1, prolactine) ;
- L'activation des systèmes hypothalamus-hypophyse-gonades (HHG) et hypothalamus-hypophyse-thyroïde (HHT) (Eskandari *et al.* 2003).

Les **voies neuronales** (innervation sympathique et parasympathique) régulent également la réponse immunitaire innée aux niveaux systémique, régional et local, via des NT (catécholamines, Ach) et des neuropeptides (dont la substance P[1] et la somatostatine[2]) aux effets variables sur l'activation des cellules immunitaires et la production de cytokines (Elenkov 2008). **Les principales cytokines impliquées dans la communication SN-SI sont l'IL-1, le TNF-α, les IL-2 et -6, l'interféron-γ** puis les IL-12 et -10 (Borghetti *et al.* 2009).

[1] Dans le SNC, la substance P est associée à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur.
[2] Hormone hypothalamique inhibant la production de GH par l'hypophyse.

On l'a vu, les organes lymphoïdes primaires du SI, la moelle osseuse et le thymus, produisent les lymphocytes matures B et T ainsi que les monocytes et polynucléaires. La rate, les ganglions lymphatiques et le MALT - soit le tissu lymphoïde secondaire - contiennent des lymphocytes matures qui assurent les réactions immunitaires spécifiques et les réponses inflammatoires. Or, **la capacité de ces organes lymphoïdes primaires ou secondaires à fonctionner dépend de contacts avec l'hormone de croissance et la prolactine hypophysaires** (Anisman *et al.* 1996).

Par ailleurs, la réaction immunitaire spécifique nécessite la prolifération (clone) de LT, notamment auxiliaires, sensibilisés à un antigène. Cette sensibilisation à un antigène particulier est initiée par la présentation de fragments antigéniques sur la membrane[1] de monocytes-macrophages ayant auparavant phagocyté l'antigène. Les cellules présentatrices de l'antigène produisent des IL-1, signaux nécessaires à l'activation et à la prolifération des LT auxiliaires, qui eux-mêmes interagiront avec les LT et B naïfs afin de les activer (production d'anticorps, LT cytotoxiques…). **En plus de ces stimuli antigéniques, les lymphocytes nécessitent certaines cytokines, en particulier les IL, comme facteurs de croissance** (Anisman *et al.* 1996).

Ainsi, à leur surface, les lymphocytes portent une large variété de molécules d'adhésion qui régulent l'activation, la mise en circulation et les migrations vers des tissus spécifiques (homing) et qui influencent l'activité des autres LT (auxiliaires, cytotoxiques…) (Anisman *et al.* 1996)**.** Ces lymphocytes activés par un antigène sont aussi capables de produire des hormones telles que la GH, la prolactine, l'ACTH, la TSH (hormone thyréo-stimulante) et les gonadotrophines (**Figure 9**) (Borghetti *et al.* 2009).

En l'absence de stimulation antigénique, le SI peut néanmoins être activé par une blessure tissulaire. Par exemple, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins expriment sur le lieu de l'inflammation des molécules d'adhésion qui déclenchent la migration (extravasion) des leucocytes vers le tissu. **Les lymphocytes arrivant sur les lieux reçoivent des signaux additionnels des tissus enflammés et sont stimulés par chimiotactisme et par des cytokines pro-inflammatoires** (chémokines) (Anisman *et al.* 1996).

Finalement, les signaux qui régulent la croissance et la prolifération des lymphocytes peuvent être regroupés en trois catégories (Anisman *et al.* 1996) :

- **Les signaux de compétence issus des hormones de croissance et de la prolactine,**
- **Les signaux antigéniques,**
- **Les signaux de type cytokines.**

Traditionnellement, le SI se comprenait comme un ensemble LB et T et cellules présentatrices de l'antigène. Or aujourd'hui, **il est clair que les granulocytes (i.e. neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et les autres cellules immunitaires ont des récepteurs aux immunoglobulines, aux protéines du complément et aux cytokines**. **Même les plaquettes** peuvent être activées par des complexes antigènes-anticorps. **Les granulocytes peuvent produire et sécréter des cytokines**, ce qui est déterminant pour l'initiation de la réponse inflammatoire (Anisman *et al.* 1996).

De plus, de nombreuses études in vitro et in vivo confirment aujourd'hui la **relation étroite qui existe entre le thymus et le système neuroendocrinien** (**Figure 9**) (Borghetti *et al.* 2009). Les hormones et les neuropeptides modulent l'activité thymique, notamment endocrine, contrôlant de fait la prolifération des LT, leur différenciation et leur apoptose. A leur tour, les thymocytes sont capables de secréter de nombreuses hormones neuroendocrines (ACTH, GH, prolactine, FSH, LH). Les

[1] Ces fragments d'antigène exogène sont présentés en association avec le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type II, glycoprotéine transmembranaire assurant la reconnaissance du soi et du non-soi à la surface des cellules présentatrices d'antigène.
Les antigènes endogènes et les antigènes des pathogènes intracellulaires (mycobactéries, virus…) sont présentés aux LT en association avec le CMH de type I, qui est présent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme.

hormones thymiques modulent également la production des hormones et neuropeptides hypothalamiques et hypophysaires (Borghetti *et al.* 2009).

Il est clair que les SN, SE et SI partagent la production des mêmes protéines capables de régulation métaboliques et immunitaires. Plusieurs hormones et leurs récepteurs ont ainsi été identifiés dans les tissus immunitaires, et leur participation dans le développement, la différenciation et la régulation de la réponse immunitaire étudiée.

B- L'immuno-régulation hormonale

L'activation de l'axe hypothalamus – hypophyse – surrénales (axe HHS) par les cytokines provoque l'immunosuppression et sert d'antagoniste endocrinien à l'effet immunostimulateur de l'hormone de croissance et de la prolactine (Berczi & Nagy 1994, cités dans Anisman *et al.* 1996). En effet, de nombreuses cytokines sont capables de stimuler cet axe (activation de la libération de CRH par l'hypothalamus) et donc d'intégrer la rétro-inhibition par les glucocorticoïdes, notamment les IL-1, -2, -3, -6, -8, -11 et -12, le TNF et l'interféron-γ (Besedovsky & del Rey 2007).

Cet axe HHS – SI aurait ainsi pour fonction de prévenir la prolifération excessive des cellules immunitaires, en particulier celles ayant une faible affinité avec l'antigène, préservant ainsi d'une part la spécificité de la réponse immunitaire et prévenant d'autre part les pathologies auto-immunes (Besedovsky & del Rey 2007).

Mais **de nombreuses autres hormones, y compris les hormones thyroïdiennes, sexuelles et stéroïdes, ont des effets immunorégulateurs** (Kelley *et al.* 2007).

Tableau 4. Effets des hormones sur la sécrétion des cytokines (d'après Anisman *et al.* 1996).

	cytokines				
Hormones	**IL-1**	**TNFα**	**IL-6**	**Interféron-γ**	**IL-2**
ACTH	NS	↑	↑	NS	0↓
glucocorticoïdes	↓	↓	0↓	NS	↓
GH	↑	↑	↑	NS	↑
prolactine	NS	NS	NS	↑	NS
β-endorphines	↑	NS	NS	↕	NS
enképhalines	↑	NS	NS	↑	↑
œstrogènes	↑	NS	↓	↓	NS
progestérone	↑	NS	↓	NS	NS
insuline	NS	↑	↑	NS	NS
catécholamines	NS	↕	↑	NS	NS

NS = non étudié ; ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; 0↓ = soit pas d'effet, soit diminution ; ↕ = effet variable.

Le système neuroendocrinien intervient également à d'autres niveaux du SI.

Ainsi, **les hormones stéroïdes et les facteurs de croissance ont une action régulatrice sur l'apoptose** (ou mort cellulaire programmée). L'apoptose est un mécanisme commun, normal, assurant le renouvellement des tissus, l'élimination des clones lymphocytaires après les réactions immunitaires ou l'élimination des cellules inflammatoires. **Le renouvellement physiologique des lymphocytes et des cellules inflammatoires est donc régulé par des mécanismes neuro-immuns** (Anisman *et al.* 1996).

Dans l'intestin, les mastocytes et les cellules immunitaires sont intimement associés aux cellules nerveuses. Ainsi, de nombreux aspects (si non tous) de la physiologie intestinale sont régulés par des facteurs neuro-immuns (Anisman *et al.* 1996). Il en est de même pour les autres muqueuses

de l'organisme. Par exemple, **la prolactine et les hormones stéroïdiennes sont des régulateurs importants de la fonction immunitaire dans les glandes mammaires**. **Les hormones sexuelles régulent la sécrétion des IgA par les muqueuses génito-urinaires et les glandes lacrymales. Les glandes salivaires sous-mandibulaires sécrètent également des substances immunorégulatrices, telles que différents facteurs de croissance, qui agissent non seulement sur les tissus mucosiques mais également de manière systémique** (Anisman *et al.* 1996).

La découverte de la **leptine** en 1994 puis de nombreuses autres adipokines a permis l'identification du **tissu adipeux comme un organe endocrine multifonctionnel produisant une large vérité d'hormones, de médiateurs et de cytokines pro- et anti-inflammatoires** (**Figure 9**). Outre les protéines spécifiques (telles que la leptine, l'adiponectine ou la résistine), le groupe des adipokines inclut des cytokines classiques (TNF-α, IL-6 et -8), des facteurs de croissance (TGF-β) et des protéines impliquées dans la phase fébrile aiguë (*cf.* partie suivante) et les réponses au stress (haptoglobine notamment) (Borghetti *et al.* 2009).

Des études récentes ont ainsi souligné **l'implication des tissus musculaires et adipeux comme composants à part entière de la communication bidirectionnelle entre les SI et SE**. Les adipocytes et les myocytes portent en effet des récepteurs capables de reconnaitre des pathogènes, **les mêmes récepteurs appelés TLR (pour Toll—like receptors) que l'on retrouve sur les macrophages** (Wolowczuk *et al.* 2008). Ils produisent également des cytokines et des modulateurs immunitaires capables de réguler le métabolisme protéique et énergétique et d'affecter les réponses immunitaires innées et inflammatoires (Quinn 2008). Les études montrent que **la leptine orchestre notamment la réponse immunitaire via le développement, l'activation et la cytotoxicité des cellules NK, ainsi que la survie, la maturation et la production de cytokines des cellules dendritiques. Elle peut également moduler les cytokines Th1/Th2 et l'activité des LT auxiliaires**. Une déficience en leptine favorise la réponse Th2 et donc une résistance à l'inflammation (**Tableau 5**). L'interaction entre leptine, inflammation et réponse immunitaire n'en demeure pas moins très complexe in vivo, étant donné que d'autres modifications neuroendocrines ou métaboliques importantes (cortisol, glycémie, GH et hormones thyroïdiennes) associées à la variation des taux de leptine, peuvent indirectement influencer la réponse immunitaire (Otero *et al.* 2006).

Tableau 5. Quelques hormones et leurs actions modulatrices sur la réponse immunitaire (+ effet positif ; - effet négatif) (d'après Borghetti *et al.* 2009).

Hormone	Effet sur l'immunité/l'inflammation
GH	+ Prolifération basale des cellules lymphoïdes et maturation des LB + Différenciation des neutrophiles + Production de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, -6 et TNF-α + Activité des LT cytotoxiques et des cellules NK + Migration et adhésion des LT + Production de thymuline
Glucocorticoïdes	- Circulation des leucocytes - Nombre, chimiotactisme et migration des neutrophiles et monocytes - Signalétique inflammatoire - Initiation de la réponse spécifique antigénique des LT cytotoxiques contre les virus - Production de médiateurs inflammatoires et de cytokines pro-inflammatoires - Prolifération et activité des LT cytotoxiques + Réponse Th2 : production d'IL-4 et -10, inhibition de l'IL-12 + Apoptose des thymocytes et lymphocytes
IGF-1	+ Différenciation et prolifération des cellules myéloïdes + Facteur anti-apoptose des cellules de l'immunité innée + Activité des cellules NK

	+ Production in situ par les macrophages activés de TNF-α + Prolifération des LT et LB dans les organes lymphoïdes + Différenciation des LT + Différenciation des pro-LB dans la moelle osseuse
Leptine	+ Lymphopoïèse, survie des thymocytes + Différenciation, prolifération et activité des cellules NK + Polarisation de la réponse Th1 dans les cellules effectrices + Activité des monocytes (production de cytokines et de NO) + Stress oxydatif dans les cellules endothéliales + Stimulation de l'activité des neutrophiles + Production, maturation et survie des cytokines des cellules dendritiques
Thymuline-Zn	+ différenciation des thymocytes + activité des cellules NK + Production d'IL-2 par les LT + LT cytotoxiques

C- L'immuno-régulation par neuropeptides et NT

Un certain nombre de neuropeptides, ainsi nommés car ils sont produits par des cellules nerveuses, modulent les fonctions immunitaires. C'est le cas notamment de la **somatostatine** et de la **substance P** qui affectent la prolifération des lymphocytes, la synthèse des Ig et l'activité des cellules NK. Les lymphocytes portent en effet sur leur membrane des récepteurs spécifiques à ces neuropeptides (Anisman *et al.* 1996).

En cas de stimulus douloureux, la substance P est libérée par les terminaisons des fibres nociceptives. Ce neuropeptide est un **médiateur majeur de l'inflammation** notamment par sa capacité à induire la dégranulation des mastocytes[1]. Ceux-ci libèrent alors les médiateurs de l'inflammation (histamine, prostaglandines, leucotriènes, TNF, facteur d'activation des plaquettes, héparine…) qui débutent le processus inflammatoire. **La somatostatine est au contraire un antagoniste de la dégranulation mastocytaire** (Anisman *et al.* 1996).

Parmi les NT, les **catécholamines** (adrénaline, noradrénaline et dopamine) inhibent l'activation des neutrophiles et la cytotoxicité des macrophages et présentent un effet variable sur la formation des anticorps (Anisman *et al.* 1996). Par exemple, alors que la dopamine active les LT naïfs, elle inhibe les LT activés (Sarkar *et al.* 2010). Quant à l'adrénaline et la noradrénaline, elles inhibent les productions de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, TNFα, interféron-γ). La stimulation des récepteurs β-adrénergiques inhibent l'action des cellules présentatrices de l'antigène et de la réponse Th1, mais stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-10 et TGFβ. Ainsi, les catécholamines endogènes peuvent être à l'origine d'une **suppression sélective de l'inflammation type Th1 et de l'immunité cellulaire, favorisant de fait l'immunité à médiation humorale, protégeant ainsi l'organisme des effets délétères des cytokines pro-inflammatoires** et d'autres molécules résultant de l'activité des macrophages activés (Besedovsky & del Rey 2007, Kin & Sanders 2006). Il existe ainsi une synergie des effets de ces catécholamines et des glucocorticoïdes (Elenkov *et al.* 2000).

[1] Le mastocyte est une cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs, qui possède dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine ou l'héparine. Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci, il dégranule et libère ses médiateurs de façon très rapide par exocytose. Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique. La même activation induit de façon plus retardée (quelques heures) la synthèse de nombreuses cytokines et chémokines (Wikipédia/mastocyte).

Au contraire, l'Ach stimule la réponse immunitaire, favorise la sécrétion d'histamine et les réactions allergiques et exacerbe l'asthme (Anisman *et al.* 1996). Les contacts physiques neurones – mastocytes sont d'ailleurs souvent décrits dans les organes lymphoïdes, à l'exception de la rate (Besedovsky & del Rey 2007).

Les deux branches du SNA participent donc activement à la régulation de la fonction immunitaire (Kin & Sanders 2006). Ainsi, une altération de **l'innervation sympathique** contribue à la pathogenèse des maladies auto-immunes, le SN sympathique modulant l'expression des pathologies résultant de la prolifération lymphocytaire. Quasiment tous les mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire peuvent être affectés par les NT noradrénergiques. **La noradrénaline peut ainsi inhiber ou stimuler la réponse immunitaire selon l'importance de la sécrétion et le type de récepteurs stimulés**. Les processus directement ou indirectement affectés par les NT sympathiques sont nombreux : présentation de l'antigène, expression et stimulation des molécules d'adhésion, expansion clonale, production d'Ig et des cellules cytotoxiques (Besedovsky & del Rey 2007). Le **SN parasympathique** n'en est pas moins en reste : **les voies nerveuses vagales efférentes jouent ainsi un rôle protecteur en cas de choc endotoxique tandis que l'activation de récepteurs nicotiniques par stimulation vagale inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et bloque la migration leucocytaire** (Besedovsky & del Rey 2007).

D- Lorsque la réciproque compte aussi, ou l'effet du SI sur le SNC

La découverte de Wannemacher *et al.* (1975, cité dans Anisman *et al.* 1996) d'un médiateur pyrogène[1] endogène de leucocytes est la première indication de signaux d'origine immunitaire influençant le SNC. Ce médiateur fut ensuite identifié dans les années 1980 comme l'IL-1. Depuis ces découvertes, l'effet des cytokines sur le système neuroendocrinien a fait l'objet d'études intensives.

En particulier**, il est bien établi depuis les années 1990 que les cytokines d'origine immunitaire influencent des mécanismes complexes impliquant divers circuits neuronaux tels que la thermorégulation, la prise alimentaire, le sommeil, la mémoire ou le comportement** (Besedovsky & del Rey 2007). Par exemple, outre l'IL-1, d'autres substances endogènes ont un effet pyrogène : IL-6, -8, interféron-γ et –β. Plusieurs cytokines inhibent la faim, réduisant ainsi la prise alimentaire, telles que les IL-1, -6 et -8 et le TNF-α. La capacité à induire un sommeil lent profond est également partagée par plusieurs de ces molécules : IL-1 et -2, interféron-γ et TNF-α ; un effet par ailleurs modéré par les IL-4, -10 et -13. Plusieurs cytokines sont également connues pour exercer de profonds effets sur le comportement, tel que l'apprentissage ou le comportement d'évitement. Nombre de ces actions s'exercent au niveau du SNC, via les IL-1.

Les cytokines d'origine immunitaires modifient le niveau des NT (*e.g.* adrénaline, sérotonine, dopamine) dans le SNC, et donc de ses nombreuses activités.

D'autres études se sont attachées à comprendre **comment ces signaux d'origine immunitaire atteignent et affectent les fonctions cérébrales**. Deux circuits sont impliqués : 1/**un circuit humoral** qui transporte l'information au cerveau soit via les organes circumventriculaires[2], soit via l'interface endothélium/cellules gliales dans les vaisseaux cérébraux et 2/**un circuit neuronal** avec le rôle prépondérant des afférences vagales dans la transmission des cytokines au cerveau (Besedovsky & del Rey 2007 ; Borghetti *et al.* 2009). Globalement, les données montrent que la voie humorale est

[1] Qui créé la fièvre (augmente la température corporelle).

[2]Organes ne possédant pas de barrière hémato-encéphalique et pourvus d'une vascularisation riche permettant l'échange d'information facilité entre la sang et le liquide cérébro-spinal. Ils jouent un rôle dans la sécrétion neuroendocrinienne (régulation de la soif, de l'équilibre hydro-électrolytique et de l'équilibre hormonal). Ils incluent l'organe subfornical, l'organe vasculaire de la lame terminale et l'organe subcommissural, certains auteurs y incluent également l'épiphyse et la neurohypophyse (http://www.embryology.ch/francais/vcns/dienceph02.html).

prédominante dans les processus immuns impliquant des taux élevés de cytokines mis en circulation, tandis que la voie neuronale semble prédominer lorsque ces médiateurs sont sécrétés localement dans les tissus à innervation vagale. Ces deux voies peuvent opérer simultanément ou successivement pendant les réponses immunitaires.

Les études ont également permis de mettre en évidence **la production intrinsèque de cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α et IFN-γ) par les cellules nerveuses et les astrocytes du SNC après l'activation de cellules immunitaires périphériques** par injection d'antigènes (Besedovsky & del Rey 2007 ; Borghetti *et al.* 2009). Comme les cellules cibles, qui portent les récepteurs à ces cytokines cérébrales, sont aussi dans le SNC, **les cytokines sont également des médiateurs physiologiques de la fonction cérébrale** (Anismam *et al.* 1996). Ainsi, les IL-1, -2, -3 et -6 ont été identifiées dans les astrocytes et le corps cellulaire des neurones du cerveau, tandis que les IL-1 sont présentes dans l'hypothalamus et l'hippocampe. La synthèse d'IL-2 et la présence de récepteurs à ces mêmes cytokines ont également été observés dans l'hippocampe et le striatum[1] (Rothwell & Hopkins 1995, cités dans Anisman *et al.* 1996b).

Ainsi, la boucle est bouclée : les cellules immunitaires activées sécrètent des cytokines, molécules signal qui atteignent le SNC via la voie humorale et/ou neuronale, y activent la production et la sécrétion de nouvelles cytokines qui à leur tour modifient et régulent la sécrétion des hormones hypophysaires lors des réactions immunitaires et inflammatoires (Kin & Sanders 2006)**.**

Les cytokines affectent donc les processus endocriniens et nerveux centraux. Par exemple, les IL-1 sécrétées par les cellules immunitaires activées affectent le fonctionnement de l'axe HHS, qui à son tour, régule le SI (feedback) (Blalock 1994) (**Tableau 6**).

Tableau 6. Le rétrocontrôle du SI sur la sécrétion d'ACTH, de la GH et de la prolactine (d'après Anisman *et al.* 1996).

			Effet hormonal		
Cytokines	**Espèce étudiée**	**Glande cible**	**ACTH**	**GH**	**Prolactine**
IL-1	Rat	Hypothalamus	↑	↑	↑
		Hypophyse	↑	↑ ?	↕
IL-2	Rat, souris, homme	Hypothalamus	↑	↓	↑
		Hypophyse	↑	↓	↕
IL-6	Rat, souris, homme	Hypothalamus	↑	↓	0
		Hypophyse	↑	↑	0↑
Interféron-γ	Rat, souris, homme	Hypothalamus	↑	0↕	0
		Hypophyse	↑	0↕	0↕
Interféron-γ	Homme	*	NS	↑	NS
TNF-α	Rat, veau	Hypothalamus	↑	↓	↑
		Hypophyse	↑	↕	↕

* Site d'action ou nature de l'effet incertain ; ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↕ = effet variable ; 0↕ = pas de réponse ou effet variable ; NS = non étudié.

En effet, **les IL-1 agissent comme des messagers afférents et efférents entre les SI et SNC**. Ainsi, l'administration par intraveineuse d'IL-1 et -2 modifie l'activité des neurones hypothalamiques

1 En neuroanatomie, le striatum (ou corps striés) est une structure nerveuse subcorticale paire. Le striatum est au moins impliqué :

- dans le mouvement volontaire mais plus particulièrement dans la motricité automatique, i.e. la motricité extrapyramidale.
- dans la nociperception ou la gestion de la douleur, via le système dopaminergique et ou les endorphines et dans l'effet placebo.

(Wikipédia/striatum).

antérieurs tandis que l'administration systémique d'IL-1 réduit les niveaux de noradrénaline ou en augmente le renouvellement selon les structures cérébrales étudiées. Les IL-1 et -2 influencent également le renouvellement de la dopamine dans diverses régions limbiques, modifiant éventuellement l'état émotionnel de l'individu (Anisman *et al.* 1996b) ; et influencent également l'activité du thymus et des glandes hypophysaires et surrénales (Borghetti *et al.* 2009).

L'interdépendance bidirectionnelle entre le SI et le SNC implique donc l'intervention des cytokines, cofacteurs communs endogènes du cerveau et des systèmes endocrine et immunitaire. Ces molécules partagées constituent un langage chimique de communication (Haddad 2008). **Ce langage biochimique commun implique également l'intervention des NT, neuropeptides, facteurs de croissance et hormones** (Kelley *et al.* 2007).

La **Figure 9** résume l'ensemble des principales voies de communication entre SI, SE et SN.

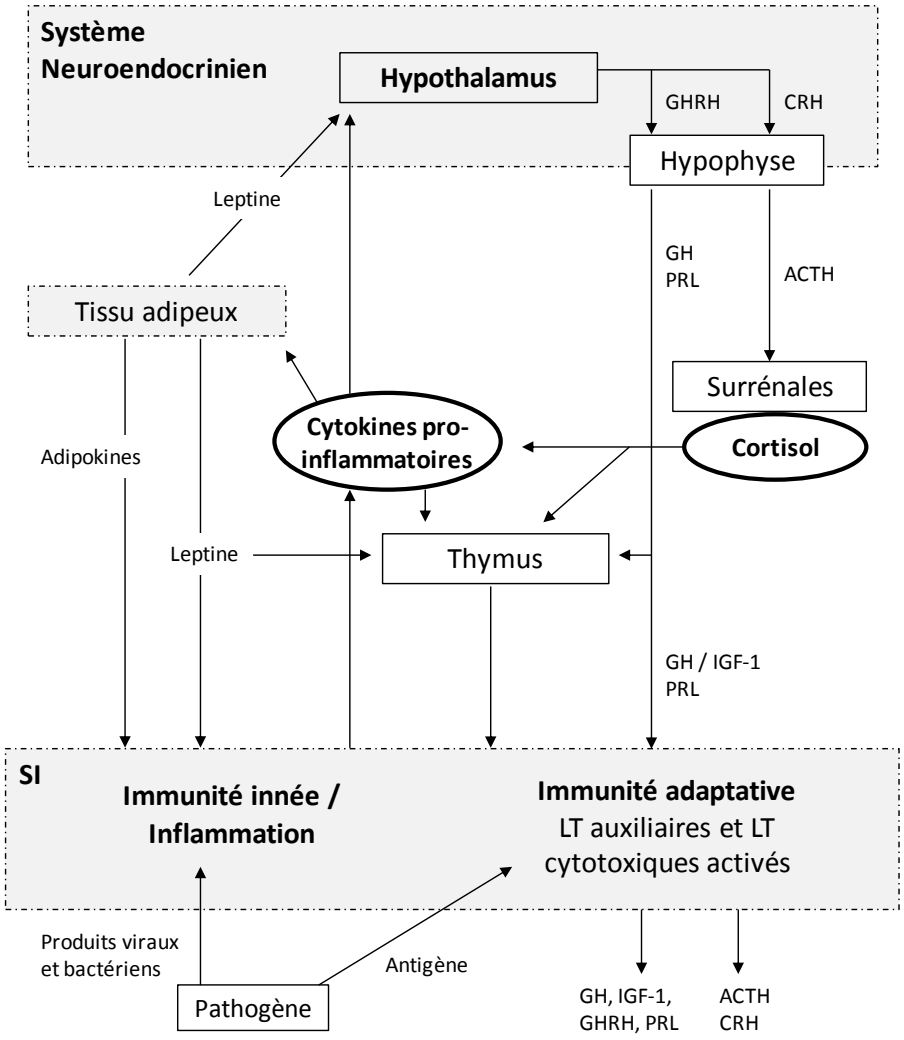


Figure 9 – Résumé des principaux organes et voies de communication bidirectionnelles entre le SI et le système neuroendocrinien : cytokines pro-inflammatoires, axes HHS et somatotrope, activité thymique et hormones du tissu adipeux (d'après Borghetti *et al.* 2009).
GH : hormone de croissance ; PRL : prolactine ; ACTH : hormone corticotrope ; CRH : cortico-releasing hormone ; GHRH : growth hormone releasing hormone ; IGF-1 : insulin-like growth factor-1.

L'ensemble des données expérimentales actuelles suggèrent que lors d'une attaque immunitaire, les cytokines pro-inflammatoires orchestrent une réponse homéostasique

neuroendocrine complexe, adaptative et intégrée, qui : 1/ contrôle l'effet potentiellement dangereux de l'inflammation, 2/ peut moduler la réponse immunitaire innée et influencer son efficacité et 3/ contrôle des modifications métaboliques et nutritionnelles en faveur de la réponse immunitaire et à défaut des autres tissus (Borghetti *et al.* 2009).

Le SI agit finalement comme un organe sensoriel, informant le SNC d'une attaque antigénique (Blalock 1994).

De plus, étant donné la similarité entre, d'une part, les réponses endocriniennes et neurochimiques du SNC à un antigène et, d'autre part, ces réponses à un agent stressant, on considère aujourd'hui que **le SNC peut interpréter l'activation immunitaire comme un agent stressant** (Anisman *et al.* 1996b). En effet, le SI fait partie d'une boucle de régulation qui, en vertu de ses effets sur l'activité des NT du SNC, contribue aux symptômes de pathologies telles que la dépression ou la fibromyalgie.

Ainsi, en réponse à une infection périphérique, les cellules immunitaires produisent des cytokines pro-inflammatoires, on l'a vu, qui agissent sur le fonctionnement cérébral et conduit au comportement caractéristique du malade. **Mais lorsque l'activation du SI dure dans le temps**, lors d'infections chroniques, de cancers ou de pathologies auto-immunes, **les signaux immunitaires à destination du SNC qui en résulte peuvent aboutir à l'exacerbation de la maladie et au développement des symptômes de la dépression chez les individus vulnérables** (Dantzer *et al.* 2008).

Aujourd'hui, il ne semble plus exagérer de considérer que **presque toutes les pathologies ont une composante inflammatoire/immunitaire qui interagit avec les mécanismes neuroendocriniens**. En effet, les cellules immunitaires, et en particulier les cellules présentatrices de l'antigène, sont présentes dans tous les tissus où elles sont exposées à l'action des hormones et des NT.

Il est donc difficile d'établir une limite entre des situations physiologiques et pathologiques lorsque l'on se réfère au SI.

II- Les mécanismes neuro-immuns lors de l'infection/maladie

A- La phase fébrile aiguë

La maladie fébrile sévère est associée à de profonds changements immunitaires, neuroendocriniens et métaboliques, collectivement regroupés sous le terme de phase fébrile aiguë (Anisman *et al.* 1996b). Une infection systémique par des bactéries, virus ou parasites, des agents chimiques ou biologiques ou des dommages tissulaires importants sont tous capables d'induire une réponse de phase aiguë. Celle-ci se caractérise par des **niveaux circulants élevés d'IL-1, d'IL-6 et de TNF-α, majoritairement sécrétés par les monocytes et les macrophages**. Ces cytokines activent à leur tour d'autres leucocytes, et donc la production de cytokines et de médiateurs supplémentaires.

Ces cytokines **affectent également le fonctionnement cérébral, favorisent la fièvre, induisent la sécrétion d'hormones hypophysaires et affectent d'autres organes et tissus, y compris les glandes surrénales, le foie et les muscles** (Anisman *et al.* 1996b). Ces cytokines pro-inflammatoires stimulent donc une **réponse neuronale et neuroendocrine qui amplifie l'immunité innée**, induit des changements métaboliques et contrôle l'inflammation afin de restaurer l'homéostasie. Par exemple, l'IL-1 a un effet direct sur l'axe HHS à la fois au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, aboutissant en une augmentation des taux circulant en ACTH et cortisol (Borghetti *et al.* 2009).

Dégradation de l'état de conscience, anorexie et modifications métaboliques telles que **catabolisme protéique, lipolyse et gluconéogenèse** caractérisent également la réponse en phase aiguë (Borghetti *et al.* 2009).

Au cours de cette réponse, **les taux sériques de la GH et de la prolactine, en réponse au TNF-α, augmentent également**, ces hormones activant d'une part les réponses immunitaires et inflammatoires et augmentant d'autre part la résistance non spécifique aux infections. Cette réponse adaptative aux pathogènes apparait donc **dépendante d'une interaction efficace entre SI et systèmes neuroendocriniens** (Borghetti *et al.* 2009).

Le foie produit davantage de protéines de phase aiguë, au dépend des autres protéines sériques. En effet, les IL-6, avec les glucocorticoïdes et les catécholamines, altèrent la synthèse protéique hépatique, aboutissant ainsi à une défense immunitaire non spécifique. La production hépatique de molécules défensives, telles que la C-réactive protéine et « l'endotoxine-binding protéine », augmente fortement les premières 24 à 48h de l'infection. Ces protéines reconnaissent et se combinent à une large variété d'agents pathogènes, **activant alors la production et la prolifération des leucocytes et des éléments du complément**. Les taux de **fibrinogène** augmentent également, permettant ainsi d'isoler les microbes par coagulation sanguine sur les sites infectieux (Anisman *et al.* 1996b).

En revanche, cette phase aiguë implique généralement une **hypoferritinémie et une hypozincémie**. Dans ce contexte, l'interaction entre cytokines pro-inflammatoires (particulièrement l'IL-6), la métallothionéine (protéine produite par le foie jouant un rôle dans la régulation de l'homéostasie des cations principaux, dont le Zn) et le Zn peut jouer un rôle important en influençant la réponse inflammatoire et la réponse immunitaire innée. En particulier, **le Zn intervient dans l'interaction glucocorticoïdes-cytokines lors de l'infection**, en raison d'une forte interrelation entre les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF-α et surtout IL-6) et le statut en Zn. Lors de la phase fébrile aiguë, l'hypozincémie est principalement due à une redistribution du Zn vers plusieurs tissus, en particulier le foie dont les réserves en Zn augmentent alors (Borghetti *et al.* 2009). Il a également été rapporté que des niveaux élevés de glucocorticoïdes, d'IL-1 et d'IL-6 lors d'une infection sont associés à une perte importante en Zn via les urines et fécès, entrainant de fait un affaiblissement de l'immunité innée. Sachant que **le Zn est important pour l'immunité innée**, une déficience en Zn associée au stress et à des niveaux élevés en glucocorticoïdes entraine donc une diminution de la résistance aux infections et un **déséquilibre continu du rapport Th1/Th2**. La déficience en Zn cause également **l'hypoplasie des organes lymphoïdes primaires et secondaires** (thymus, rate, ganglions lymphatiques et plaques de Peyer), **une diminution du nombre total de LT, l'altération des fonctions des LT auxiliaires et la réduction de l'activité des cellules NK** (Borghetti *et al.* 2009).

Ainsi, la réponse de phase aiguë est une réaction de défense d'urgence, initiée lorsque les réactions immunitaires spécifiques échouent à contrôler localement l'infection. L'organisme fait alors appel à des mécanismes de défense plus primitifs et moins spécifiques, qui peuvent être **mobilisés très rapidement par altération de la synthèse protéique** dans le foie et quelques autres tissus, dont le plexus choroïde cérébral et le placenta utérin. Les protéines ainsi synthétisées combattent l'infection en activant les leucocytes et la moelle osseuse (Anisman *et al.* 1996b).

L'activation de l'axe HHS est l'une des caractéristiques majeures de la réponse en phase aiguë. En effet, **pendant cette phase, la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF-α et IL-6) est strictement contrôlée à la fois par des mécanismes intrinsèques anti-inflammatoires (*i.e.* IL-10) et par la stimulation de l'axe HHS et la sécrétion de cortisol.** Des niveaux élevés de glucocorticoïdes plasmatiques inhibent ainsi de nouvelles sécrétions de cytokines pro-inflammatoires (Borghetti *et al.* 2009, Elenkov & Chrousos 2002). **Une production excessive de ces substances vasodilatatrices peut en effet conduire au développement de certaines pathologies** (inflammation incontrôlée, maladies

cataboliques, phénomènes auto-immuns, désordres psychiatriques ; Borghetti *et al.* 2009, Elenkov 2008), voire à la neurotoxicité, au choc hypovolémique et à la mort (Anisman *et al.* 1996b).

B- Dans quelques pathologies

Des défauts des mécanismes de régulation qui jouent un rôle fondamental dans les troubles immunitaires et les maladies inflammatoires peuvent résider dans le SI, le SE ou les deux. On a ainsi observé des **défauts de l'axe HHS dans des cas de maladies auto-immunes et rhumatismales, de maladies inflammatoires chroniques, de syndrome de fatigue chronique et de fibromyalgie** (Anisman *et al.* 1996b).

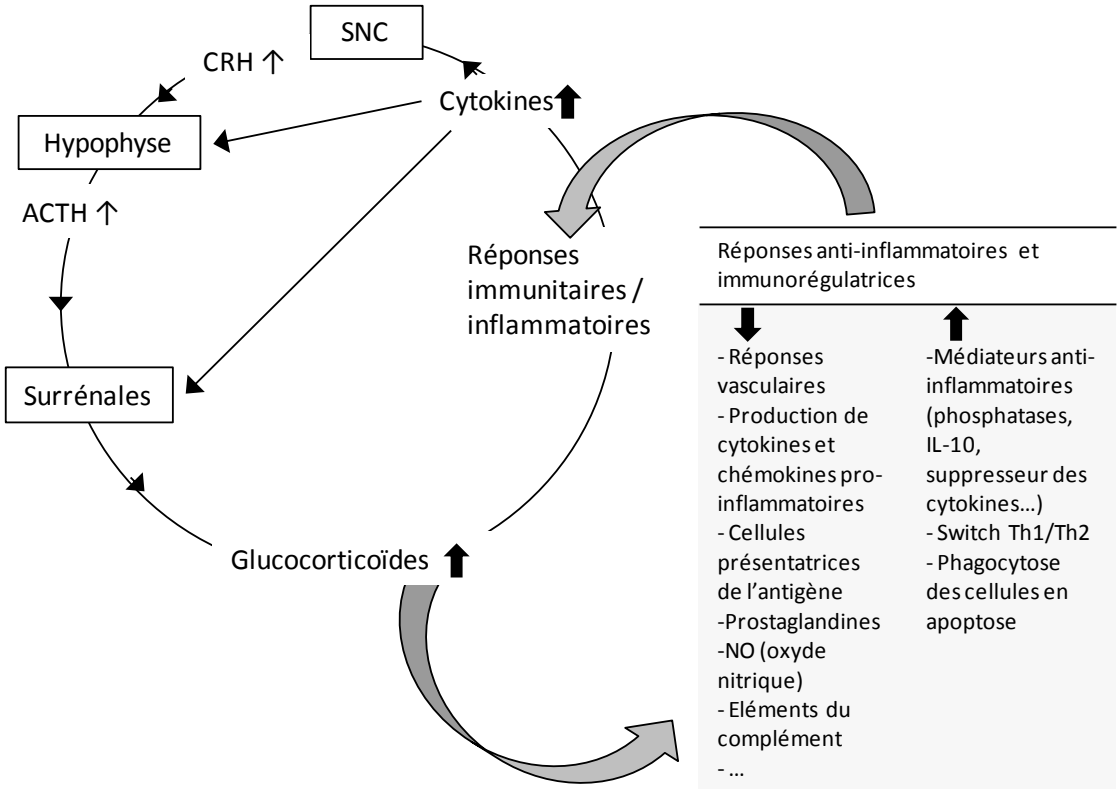
En effet, le contrôle des processus inflammatoires et auto-immuns nécessite obligatoirement l'intervention du circuit régulateur de l'axe HHS-SI, et en particulier le rétrocontrôle de l'axe HSS-cytokine (Besedovsky & del Rey 2007). Les glucocorticoïdes sont ainsi capables d'inhiber la synthèse de l'IL-12 et de l'IFN-α tandis qu'ils régulent à la hausse la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, -4 et TGF-β). Ainsi, lors d'une réponse inflammatoire/immunitaire, **l'activation de l'axe HHS provoque un passage en réponse Th2, contrôlant de fait une réponse Th1 excessive** (Borghetti *et al.* 2009, Elenkov 2008, Elenkov & Chrousos 2002).

C'est pourquoi l'ablation des surrénales ou le blocage des récepteurs aux glucocorticoïdes aggrave la pathologie et augmente la mortalité chez les animaux atteints d'arthrite rhumatoïde, de sclérose multiple, de la thyroïdite d'Hashimoto ou de choc septique. Une réponse amoindrie de l'axe HHS ou une sensibilité réduite aux glucocorticoïdes participe également à ces mêmes pathologies chez l'homme ainsi qu'au syndrome de Gougerot-Sjögren[1], à l'asthme allergique, aux pathologies cutanées atopiques, au syndrome de l'intestin irritable, aux pathologies cardiovasculaires, aux diabètes, aux cancers, à la fibromyalgie et à la dépression (Besedovsky & del Rey 2007 ; Borghetti *et al.*2009). **Les inflammations chroniques, les dommages subis par les tissus enflammés lors d'une infection et l'auto-immunité en général relèvent donc d'une dérégulation de l'équilibre cytokines pro/anti-inflammatoires et des réponses Th1/Th2.**

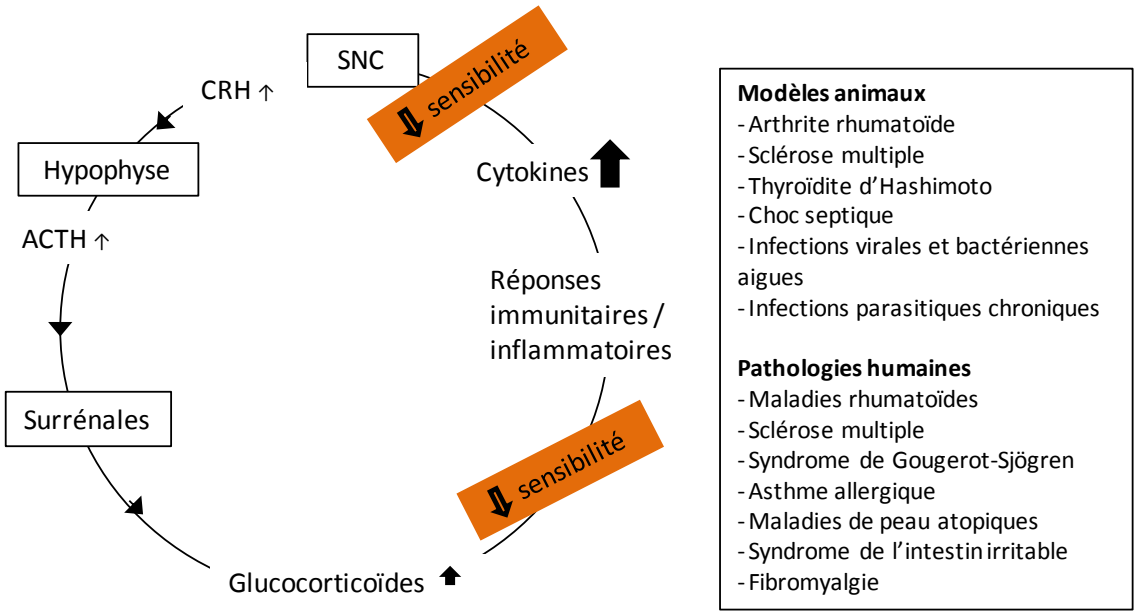
Les altérations observées dans nombre de ces pathologies sont maintenant expliquées par une **meilleure compréhension des diverses actions des glucocorticoïdes qui affectent pléthore de médiateurs inflammatoires** (**Figure 10**) (Besedovsky & del Rey 2007).

L'activation de l'axe HHS est donc considérée comme le principal rétrocontrôle physiologique négatif de l'inflammation, et les effets anti-inflammatoires des glucocorticoïdes inhibent aussi bien la production que l'activité des cytokines pro-inflammatoires et pro-immunitaires (**Tableau 5**) (Borghetti *et al.* 2009).

[1]Le syndrome de Gougerot-Sjögren, ou syndrome de Sjögren, est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires. L'atteinte la plus fréquente est celle des glandes salivaires, se manifestant par une xérostomie (la bouche est sèche en permanence). L'atteinte des glandes lacrymales entraîne une sécheresse des tuniques protégeant l'œil (conjonctive, et surtout cornée), ce qui peut entraîner des ulcérations cornéennes et des conjonctivites (http://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_de_Goujerot-Sj%C3%B6gren).



10-a. Le rétrocontrôle cytokines-glucocorticoïdes



10-b. Altérations du rétrocontrôle cytokines-glucocorticoïdes

Figure 10 – Le rétrocontrôle HHS-cytokines, exemple de mécanismes neuroendocriniens immunorégulateurs (d'après Besedovsky & del Rey 2007).

(a) Suite à certaines réponses immunitaires et inflammatoires, les cytokines, et en particulier les cytokines pro-inflammatoires, peuvent stimuler l'axe HHS à différents niveaux. Il en résulte des niveaux élevés de glucocorticoïdes qui affectent les processus inflammatoires et immunitaires en réduisant ou activant divers mécanismes de production de médiateurs.

(b) Des perturbations du rétrocontrôle de l'axe HHS-cytokines peuvent aggraver le cours de certaines pathologies, soit parce qu'il y a une réponse affaiblie de l'axe HHS aux cytokines, soit parce qu'il y a développement d'une résistance aux glucocorticoïdes.

Par ailleurs, **nombre des effets des glucocorticoïdes sont modulés par l'hormone androgène DHEA également secrétée par les surrénales**, si bien que dans de nombreux cas, et en particulier lors des pathologies chroniques, le rapport cortisol/DHEA reflète l'efficacité du circuit HHS-cytokine (Besedovsky & del Rey 2007).

Finalement, la sévérité d'une pathologie dépend d'un jeu complexe d'interactions entre les voies activatrices et de contrôle ; ce qui inclut l'activation et/ou la dérégulation de l'axe HHS, la sensibilité, la réponse et l'effet direct d'un pathogène sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, et les niveaux et la persistance des cytokines pro-inflammatoires (Borghetti *et al.* 2009).

Ce contexte général de l'altération du rétrocontrôle de l'axe HHS-cytokine une fois posé, les différents types de pathologies peuvent également faire intervenir d'autres mécanismes neuroendocriniens, modifiés ou altérés. En voici quelques exemples non exhaustifs.

1. Les pathologies auto-immunes

La maladie auto-immune survient lorsque des récepteurs des LB ou LT (et il existe un répertoire d'environ 10^{15} récepteurs différents) **reconnaissent des antigènes identiques ou très semblables à des molécules de l'organisme**. Pour éviter que ces molécules deviennent la cible du SI, ce que l'on appelle **l'auto-immunité**, l'organisme dispose de garde-fous qui permettent d'éliminer les cellules réactives et les auto-anticorps. Mais il arrive que le système soit défaillant, et apparaissent alors des **maladies auto-immunes avec prolifération de LT ou de LB auto-agressifs : ceux-là vont s'attaquer directement à des tissus ou des organes du corps** (Souccar 2013).

Aussi bien chez les animaux que chez les humains, les maladies auto-immunes sont **prépondérantes chez les individus de sexe féminin**. Par exemple, en laboratoire, les œstrogènes accélèrent le développement d'un lupus érythémateux, alors que les androgènes l'inhibent (Berczi *et al.* 1993, cité dans Anisman *et al.* 1996b).

Des **taux anormaux de prolactine** semblent également jouer un rôle important dans nombre de pathologies auto-immunes. Ainsi, **l'hyper-prolactinémie est souvent observée chez les patients atteints de lupus érythémateux, de pathologies thyroïdiennes auto-immunes, de l'anémie d'Addison et d'autres maladies auto-immunes**, tandis que **l'activité de la prolactine diminue chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde** (Anisman *et al.* 1996b). Cette pathologie se caractérise en outre par de nombreuses altérations des fonctions endocrines (*cf.* **Tableau 7**).

Tableau 7. Altérations neuroendocrines dans l'arthrite rhumatoïde (d'après Anisman *et al.* 1996b).

Site ou hormone concerné	Altérations observées
Axe HHS	Réponse à l'ACTH réduite en glucocorticoïdes Elévation du niveau sanguin du cortisol Taux urinaire normal ou diminué du cortisol Rythme circadien de sécrétion du cortisol anormal
GH	Rythme circadien anormal Elévation paradoxale lors d'une infusion de glucose Diminution de l'IGF-I dans l'arthrite rhumatoïde juvénile
Prolactine	Rythme circadien anormal Activité biologique diminuée Production exagérée de prolactine si stimulation par TRH
Axe hypophyse – gonades	Diminution du taux sérique d'androgènes Réponses anormales en testostérone à l'hCG
Axe hypophyse – thyroïde	Réponse déficiente en TSH à une stimulation par la TRH
Insuline	Taux de base élevés

	Résistance à l'insuline élevée Réponse exagérée à un apport de glucose Diminution de la glycémie
Parathyroïdes	Réponse déficiente en hormones parathyroïdiennes à une stimulation des glandes
Erythropoïétine	Réponse erronée à une anémie
Endorphines	Diminution des taux sanguins

ACTH = hormone adrénocorticotrope ; IGF-I = insulin-like growth factor – I ; TRH = thyrolibérine ; TSH = hormone thyréotrope ; hCG = hormone gonadotrophine chorionique

Chez les personnes atteintes **d'arthrite rhumatoïde**, la **substance P** est également présente dans le liquide synovial des articulations concernées, jouant certainement un rôle clé dans l'inflammation (Stanisz 1994).

La **sclérose multiple**, pathologie inflammatoire et neurodégénérative d'origine auto-immune, semble quant à elle résulter en partie d'un hypofonctionnement de l'axe HHS se traduisant par une moindre régulation des lésions cérébrales via l'hormone corticotrophine (Heesen *et al.* 2007).

2. Les cancers

Les hormones influencent directement la résistance aux cancers, les œstrogènes en particulier étant bien connus aujourd'hui pour détériorer les capacités immunitaires de l'organisme. Les anti-œstrogènes sensibilisent ainsi les cellules tumorales cibles à l'attaque lytique des cellules NK, améliorant de fait l'immunité de l'organisme hôte (Baral *et al.* 1996, cité dans Anisman *et al.* 1996b).

Les tumeurs stimulent la production de cytokines immunodérivées telles que le TNF-α, interféron γ et IL-6. Des taux sanguins élevés de ces cytokines peuvent alors **induire une réponse de phase aiguë**. Les antigènes associés aux tumeurs, les tissus nécrotiques et les infections opportunistes sont tous capables de stimuler la production de cytokines. Les cellules cancéreuses elles-mêmes peuvent également produire des cytokines qui fonctionnent comme des facteurs de croissance autocrines et moduler les réponses de l'organisme (Anisman *et al.* 1996b).

Chez les animaux de laboratoire qui reçoivent une greffe de cellules cancéreuses, on observe une augmentation des taux sériques de glucocorticoïdes et de prolactine, et une diminution des taux de thyroxine, d'insuline et de testostérone dans les 24 à 48h après l'inoculation de la tumeur (Besedovsky & del Rey 1992), marquant ainsi les capacités de modulation du SE de l'organisme hôte par les cellules cancéreuses, et ceci bien avant que des conséquences cliniques n'apparaissent.

Le stress peut également avoir un effet direct sur l'initiation et/ou la production de cellules anormales, indépendamment du SI, via notamment la détérioration de l'ADN cellulaire et l'inhibition des systèmes réparateurs d'ADN (Kiecolt-Glaser *et al.* 2002b).

A l'inverse, les oncologistes savent aujourd'hui que **l'immunologie est un facteur clé pour gérer certains cancers, en particulier les cancers touchant le système neuroendocrinien, depuis l'introduction des thérapies utilisant les interférons**, qui inhibent directement la production hormonale et la progression du cycle des cellules tumorales, réduisent la néoangiogenèse et activent le SI (Ameri & Ferone 2012). Le SI tente en effet de s'opposer aux tumeurs neuroendocrines, ce qui a été objectivé par l'observation d'infiltrations de LT, notamment de LT4 et surtout LT8 ou lymphocytes cytotoxiques, dans ces mêmes tumeurs.

Malheureusement, les cellules cancéreuses sont capables d'échapper à la réponse immunitaire de diverses manières : altération des molécules HLA ce qui inhibe l'activation des LT, sécrétion de facteurs solubles inhibant également les LT, *etc.* (Ameri & Ferone 2012).

Les tumeurs et le SI s'influencent donc l'un l'autre, et les connaissances dans ce domaine progressent, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.

3. Les pathologies inflammatoires chroniques

L'inflammation ayant pour origine le SI peut être spécifique, en réponse à une stimulation antigénique, ou non spécifique. Les réactions immunitaires et inflammatoires aboutissent alors à des altérations neuroendocrines et métaboliques, qui à leur tour, affectent la lésion initiale. Aussi, **des dysfonctionnements autant immunitaires que neuroendocriniens peuvent jouer un rôle dans les pathologies inflammatoires**. On retrouve ici l'altération de l'axe HHS-cytokines décrit plus haut (Anisman *et al.* 1996b).

Mais d'autres mécanismes peuvent également expliquer la **dissociation entre les niveaux d'ACTH et de cortisol observée dans nombres de pathologies inflammatoires**, tels qu'une altération de la sensibilité de la surrénale à l'ACTH ou à d'autres stimuli (neuropeptides, endotoxines, cytokines immunitaires ou adipokines notamment). De plus, plusieurs études ont montré que **l'inflammation elle-même peut contribuer à l'altération de la sensibilité aux glucocorticoïdes** via une altération des récepteurs au cortisol (Borghetti *et al.* 2009).

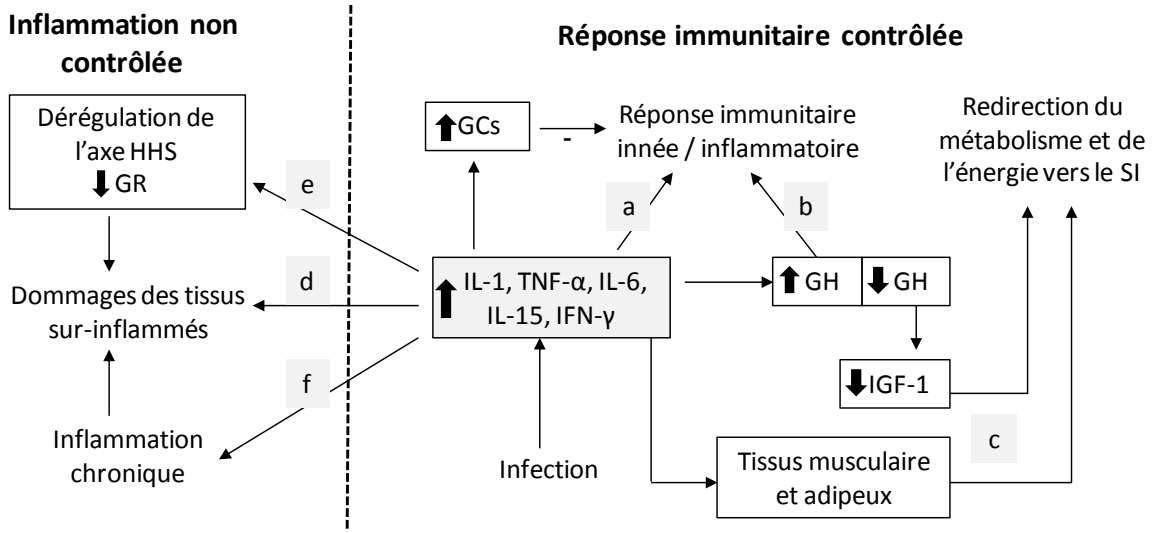


Figure 11 – Voies impliquées dans la réponse immunitaire contrôlée et l'inflammation non contrôlée : rôle central des cytokines pro-inflammatoires et des glucocorticoïdes (d'après Borghetti *et al.* 2009).

(a) La production d'IL-1, de TNF-α et d'IL-6 maintient une réponse inflammatoire/immunitaire innée précoce et efficace qui limite et détruit les pathogènes infectieux et amorce l'immunité acquise ; les glucocorticoïdes (GCs) préviennent les dommages liés à une réponse inflammatoire locale et systémique excessive ;

(b) Régulation découplée entre GH et IGF-1 lors de l'infection : des niveaux élevés de GH tentent de maintenir l'immunité innée et contrecarrent l'activité excessive des GCs ;

(c) Une activité réduite de GH et d'IGF-1 entraine des modifications métaboliques et nutritionnelles au bénéfice de la fonction immunitaire ; la production de cytokines dans les tissus musculaires et adipeux peut favoriser cette répartition énergétique ;

(d) De hauts niveaux incontrôlés de cytokines pro-inflammatoires, IL-1, TNF-α et surtout IL-6, endommagent les tissus enflammés conjointement avec

(e) la dérégulation de l'axe HHS, l'altération des niveaux d'ACTH et/ou de GCs et la production réduite de récepteurs aux GCs (GR) ;

(f) Des niveaux persistants d'IL-6 entretiennent l'inflammation chronique.

Par ailleurs, des niveaux élevés de métallothionéine associés à des taux élevés d'IL-6 et des taux bas de Zn ont été observés dans des pathologies à inflammation chronique, le stress et les syndromes de vieillissement prématuré chez l'homme. Ainsi, **en cas d'inflammation chronique, la sur-expression de la métallothionéine peut réduire la disponibilité en Zn, résultant en des réponses**

immunitaires innées affaiblies et une moindre régulation de l'activité antioxydante. De plus, des niveaux élevés de métallothionéine altère la réponse chimiotactique des leucocytes, ce qui à son tour peut modifier les conséquences de l'inflammation et donc l'altération des tissus (Borghetti *et al.* 2009).

4. Les pathologies gastro-intestinales

Une diarrhée peut avoir pour origine la dégranulation des mastocytes. En effet, les médiateurs chimiques ainsi libérés **agissent sur les éléments neuronaux de l'intestin**, activant alors les mouvements et donc le transit intestinal.

La réponse à des pathogènes présents dans le tractus intestinal peut être initiée par le SI ou par les terminaisons nerveuses sensitives locales. La réponse globale de l'organisme hôte peut alors impliquer des réactions immunitaires spécifiques (neutralisation et phagocytose des toxines et des virus) et des mesures non spécifiques (inflammation et diarrhée notamment), qui résultent de l'interaction du SI et du SN dans l'intestin (Anisman *et al.* 1996b). Les interactions entre éléments immunitaires, nerveux, musculaires et épithéliaux peuvent ainsi mener à une hypersensibilité intestinale. De plus, les études montrent aujourd'hui que **la réponse des mastocytes des muqueuses aux antigènes peut être « conditionnée »**, au sens pavlovien du terme. Le SNC peut ainsi être directement impliqué dans le développement des pathologies intestinales (Perdue & McKay 1994). En particulier, **la substance P, cette substance d'origine nerveuse à l'origine de la douleur, est une importante molécule pro-inflammatoire qui joue un rôle central dans l'inflammation gastro-intestinale** (Agro& Stanisz 1993).

Ainsi, **les cytokines, le SNE et les hormones circulantes sont tous des participants pathophysiologiques importants des pathologies entériques** telles que la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn.

5. Douleurs et fibromyalgie

La substance P, qui est responsable de la sensation douloureuse, est également l'un des principaux régulateurs de la réponse inflammatoire par sa capacité à induire la dégranulation des mastocytes et à augmenter la perméabilité des capillaires (Anisman *et al.* 1996b).

Les hormones hypophysaires sont également nécessaires à la sensation douloureuse. C'est pourquoi historiquement, l'hypophysectomie fut utilisée pour soulager la douleur des patients cancéreux (Levin *et al.* 1978).

La fibromyalgie ou syndrome polyalgique idiopathique diffus (SPID), se caractérise par un état douloureux musculaire chronique (myalgies diffuses) étendu ou localisé à des régions diverses du corps, résultant souvent en des perturbations du sommeil et donc en une asthénie persistante et peu d'activités physiques.

Les patients atteints de fibromyalgie présentent de nombreuses anomalies des fonctions neuroendocriniennes telles que l'absence des variations diurnes des taux plasmatiques de cortisol, une hypocortisolémie et une sécrétion insuffisante des hormones surrénaliennes, des niveaux bas d'IGF-I et de calcitonine, de la thyréostimuline et des hormones thyroïdiennes, une hausse relativement élevée des niveaux de prolactine avec une déshinibition de la sécrétion de prolactine lors de stimulations hormonales (Griep *et al.* 1993). Ces changements pourraient être attribués aux **effets du stress chronique** que cause la maladie, qui après avoir été reçu et traité par le système nerveux central, activent la sécrétion d'hormones neuronales corticotrophines hypothalamiques. Ceci résulterait alors en une perturbation de la communication hypophyse – surrénales et en un excès en somatostatine hypothalamique, qui en retour, inhibe la sécrétion d'un certain nombre d'autres hormones (Wikipédia/fibromyalgie).

De plus, les patients atteints de fibromyalgie semblent également présenter une **activité perturbée et excessive du SN sympathique**, avec une réactivité des glandes sympathiques réduite à différents facteurs de stress, qu'ils soient physiques ou mentaux. Ces patients ont une variabilité de leur rythme cardiaque bas, cet indice de l'équilibre sympathique/parasympathique indiquant une hyperactivité sympathique soutenue, en particulier de nuit. De plus, les niveaux plasmatiques en

neuropeptide Y sont bas chez les malades, ce neuropeptide étant localisé avec la noradrénaline dans le SN sympathique. Enfin, l'injection d'IL-6 (cette cytokine est capable de stimuler la production de corticotrophine hypothalamique qui à son tour stimule l'activité du SN sympathique) provoque une plus forte hausse des niveaux circulatoires de noradrénaline et du rythme cardiaque chez les patients fibromyalgiques que chez les personnes saines (Wikipédia/fibromyalgie).

6. Diabète et résistance à l'insuline

En cas de ratio hormone/cytokines altéré, les effets biologiques des hormones sont modifiés par les cytokines pro-inflammatoires résultant en une résistance endocrine : le rôle des IL-1, TNF-α et IL-6 dans la résistance aux IGF-I, GH, glucocorticoïdes et catécholamines a ainsi été récemment mis en lumière (Kelley *et al.* 2007).

Dès 2000 notamment, l'inflammation a été proposée comme un facteur important du développement de la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique (Festa *et al.* 2000) : le lien pouvant être une réponse aiguë du SI portée par une cytokine. L'IL-6 est le 1er élément déclenchant la synthèse de la C-réactive protéine et joue un rôle important dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique (Borghetti *et al.* 2009). Une récente étude (Ingelsson *et al.* 2008) confirme la **forte corrélation entre la résistance à l'insuline et la C-réactive protéine**, ce qui prédit le développement de diabètes et du syndrome métabolique. En particulier, **une élévation chronique des taux plasmatiques d'IL-6 pourrait avoir un rôle fondamental dans la résistance systémique à l'insuline, notamment dans le foie et les tissus adipeux**. Le TNF-α est également impliqué dans la résistance à l'insuline via l'altération de la structure des récepteurs à l'insuline (Borghetti *et al.* 2009).

D'autres pathologies sont évidemment impactées, voir résultent des réponses physiologiques au stress, en particulier chronique. C'est le cas notamment des pathologies coronariennes (Ho *et al.* 2010), de la dépression (Blume *et al.* 2011, Irwin & Miller 2007), du HIV (Leserman 2008) ou des allergies (Montoro *et al.* 2009). Il ne s'agit pas ici d'en faire le listing détaillé mais de montrer l'importance du stress et de ses effets sur la plupart de pathologies chroniques qui affectent l'homme aujourd'hui (Kiecolt-Glaser *et al.* 2002). Le **stress psychosocial** en particulier a fait l'objet de nombreuses études et montre des effets aussi délétères (déclenchement, accélération de la progression) sur de nombreuses pathologies (pathologies infectieuses, cancer, pathologies inflammatoires chroniques, HIV, arthrite, infections respiratoires…) que ceux pouvant résulter d'un stress d'origine physique (agression virale, blessure…) (Kemeny & Schedlowski 2007, Leserman 2008, Pedersen *et al.* 2010).

A l'inverse, d'autres études s'interrogent sur le **lien possible entre une dérégulation du SI et le développement de pathologies cérébrales**, telles que le syndrome de Rett ou d'autres désordres autistiques (Derecki *et al.* 2010).

C- Le cas du stress aigu et chronique

De nombreuses études ont démontré les effets délétères du stress sur la santé (Kiecolt-Glaser *et al.* 1996, McEwen 2000). Elles montrent en particulier que le **stress chronique** ou à long terme peut avoir des effets adverses sur la santé, dont certains impliquent des mécanismes immunitaires.

Il est cependant important de considérer la réponse au stress psychophysiologique comme l'un des mécanismes fondamentaux de survie dans la nature. Sans une réponse au stress de type « lutter ou fuir », un lion n'a aucune chance d'attraper une gazelle comme celle-ci n'a aucune chance d'y échapper. **Lors des réponses à un tel stress, aigu et ponctuel, observé dans la nature, les systèmes physiologiques agissent de manière synchrone pour permettre la survie**. Ainsi, tout comme la réponse au stress prépare les systèmes cardiovasculaire, musculo-squelettique et neuroendocrine à combattre ou à fuir, **le stress peut également préparer, sous certaines conditions, le SI à répondre**

aux dangers (blessure ou infection) que représente l'agent stressant (prédateur, procédure chirurgicale…) (Dhabhar 2002, Dhabhar 2009).

Les études montrent que les stress s'exerçant sur une courte durée entrainent une redistribution des cellules immunitaires dans l'organisme et une fonction immunitaire significativement améliorée dans les organes tels que la peau où le nombre et la mobilité des leucocytes augmentent (Dhabhar 2002). Ces études ont également identifié les mécanismes en jeu, impliquant l'accroissement du nombre et de la mobilité des cellules dendritiques, neutrophiles, macrophages et lymphocytes, leur maturation et fonctionnement, par lesquels **des stressors aigus[1] peuvent améliorer l'immunité innée et adaptative**.

Reconnaissons cependant que si l'amélioration de l'immunité induite par un stress aigu peut servir à augmenter la protection immunitaire lors d'une exposition à des agents infectieux ou à une blessure, elle peut également exacerber les pathologies immunitaires si la réponse immunitaire ainsi stimulée est dirigée contre des auto-antigènes ou des antigènes inoffensifs, ou si la réponse immunitaire est altérée suite à une activation prolongée comme lors d'un stress chronique (Dhabhar 2009).

En effet, **contrairement à un stress aigu, le stress chronique dérégule les réponses immunitaires en altérant l'équilibre des cytokines et donc des réponses de type Th1 et Th2** (Glaser *et al.* 2001), **accélère la sénescence immunitaire, et affaiblit l'immunité en réduisant le nombre, la mobilité et le fonctionnement des cellules immunitaires protectrices** (Dhabhar 2009).

1. Stress : médiateurs et différences individuelles

Rappelons que le stress est un ensemble d'évènements constitutifs d'un stimulus (le stressor) qui entraine une réaction cérébrale (perception du stress) elle-même activant des réactions physiologiques de type « lutte ou fuite » dans l'organisme (réponse au stress) (*cf.* chapitre 1).

Ainsi, la seule façon pour un stressor d'affecter le cerveau ou le corps est d'induire des changements biologiques dans l'organisme. **Seule cette réponse physiologique peut entrainer des effets physiologiques du stress sur la santé**. Elle résulte en la sécrétion de NT, d'hormones, de neuropeptides et d'autres facteurs (dont les cytokines) dans la circulation sanguine ou plus localement dans certains tissus.

Les principaux médiateurs des effets du stress sont l'adrénaline et la noradrénaline, libérées par le SN sympathique, et les hormones de l'axe HHS : CRH, ACTH et glucocorticoïdes dont le cortisol (**Figure 12**). Dans la mesure où toutes les cellules de l'organisme disposent de récepteurs pour au moins l'un de ces facteurs, ils peuvent induire des changements dans presque tous les tissus et les informer de la présence d'un stressor (Dhabhar 2009).

Le stress se caractérise par sa durée et son intensité.

On définit généralement un **stress aigu comme un stress s'exerçant de quelques minutes à quelques heures**, et un **stress chronique comme un stress persistant plusieurs heures par jour pendant plusieurs semaines à plusieurs mois** (Dhabhar & McEwen 1997).

L'intensité d'un stress peut être estimée par le maximum des taux circulants des hormones de stress et des NT atteint, par des changements physiologiques tels que l'accroissement de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, et par la durée de temps pendant laquelle ces changements persistent lors du stress et après l'arrêt du stressor (Dhabhar 2009).

[1] Au sens ponctuel dans le temps, à court terme.

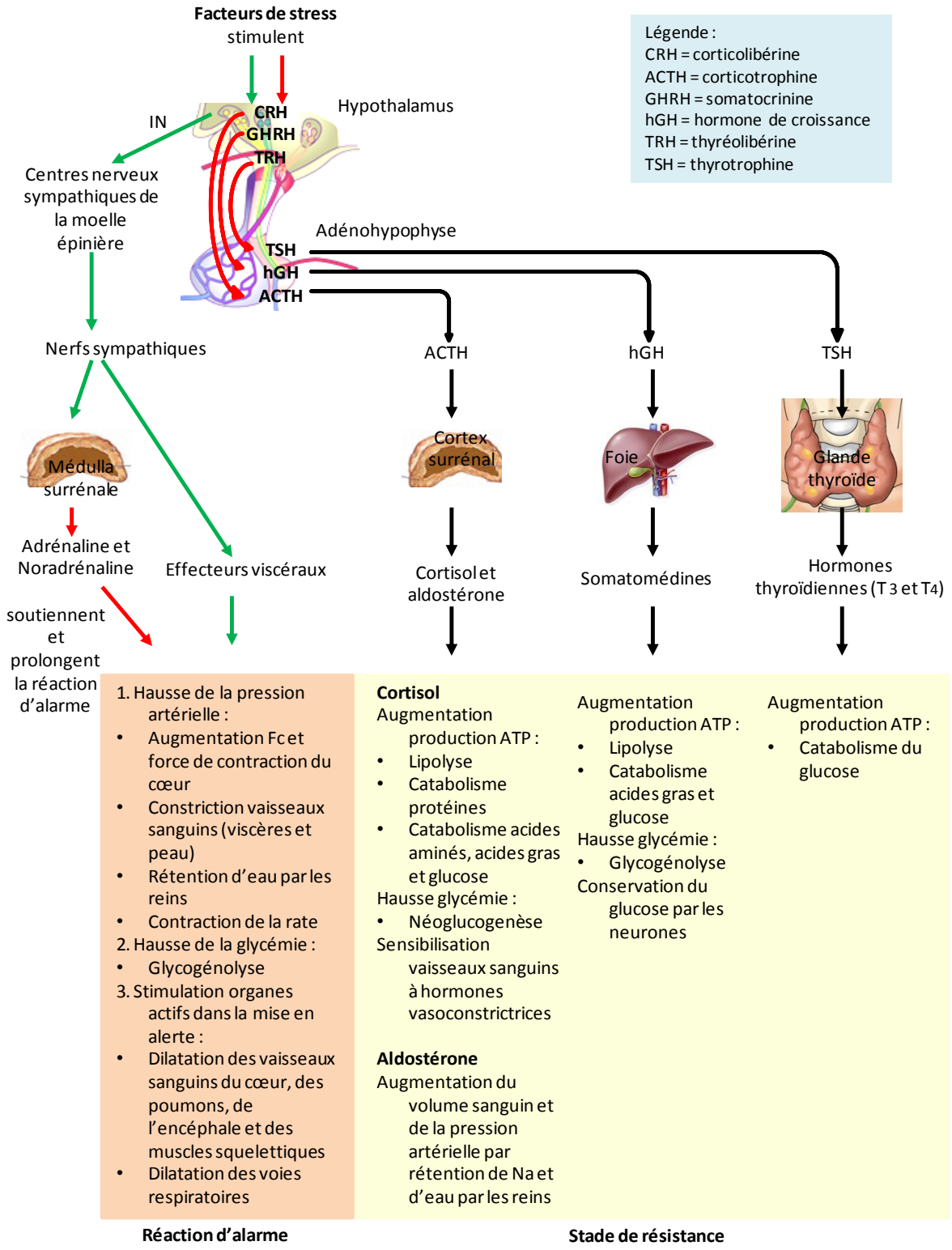


Figure 12 – Réponses aux facteurs de stress (d'après Tortora & Derrickson 2007).

Il est important de noter que des différences individuelles significatives ont été observées dans la perception, le traitement et l'ajustement au stress chez l'homme. Les études menées chez l'animal et l'homme montrent notamment des variations de la réactivité au stress, des niveaux d'hormones de stress, de l'adaptation au stress et de la distribution et de l'activation des récepteurs

aux corticostéroïdes (Dhabhar 2009), suggérant un **rôle génétique et un rôle environnemental dans ces différences individuelles**.

Par ailleurs, la capacité des humains à générer et expérimenter des stressors psychologiques internes en l'absence de stressors externes peut résulter en l'activation chronique d'une réponse physiologique au stress présentant souvent des effets délétères. L'amplitude et la durée de l'élévation des catécholamines et glucocorticoïdes peuvent notamment avoir des effets significatifs sur la distribution et le fonctionnement des cellules immunitaires (Benschop *et al.* 1996, Dhabhar 2009).

2. Inhibition ou activation du SI : facteurs et conséquences pour la santé

Plusieurs facteurs importants sont susceptibles d'influencer la direction (activation ou inhibition) des effets du stress ou des hormones de stress, et la nature de la réponse immunitaire qui en découle (protection, régulation ou pathologie immunitaire). Ces facteurs incluent :

- Les **effets du stress sur la distribution des leucocytes** dans l'organisme
- La **durée (aigüe ou chronique) du stress**
- Les **effets différentiels des concentrations physiologiques *vs.* pharmacologiques des glucocorticoïdes**, et les **effets différentiels des glucocorticoïdes endogènes (cortisol, corticostérone) *vs.* synthétiques** (*e.g.* dexaméthasone).

D'autres facteurs tels que le **genre, la génétique, l'âge, le mode d'administration (des corticoïdes notamment), la nature des antigènes et le moment de la journée**, peuvent également modifier la relation entre stress et SI (Dhabhar 2009, Graham *et al.* 2006).

Ici, il est important de garder à l'esprit que si un stressor active ou inhibe un processus immunitaire, il a aussi pour **effet ultime d'affecter la santé de l'organisme ou de l'individu** (**Figure 13**).

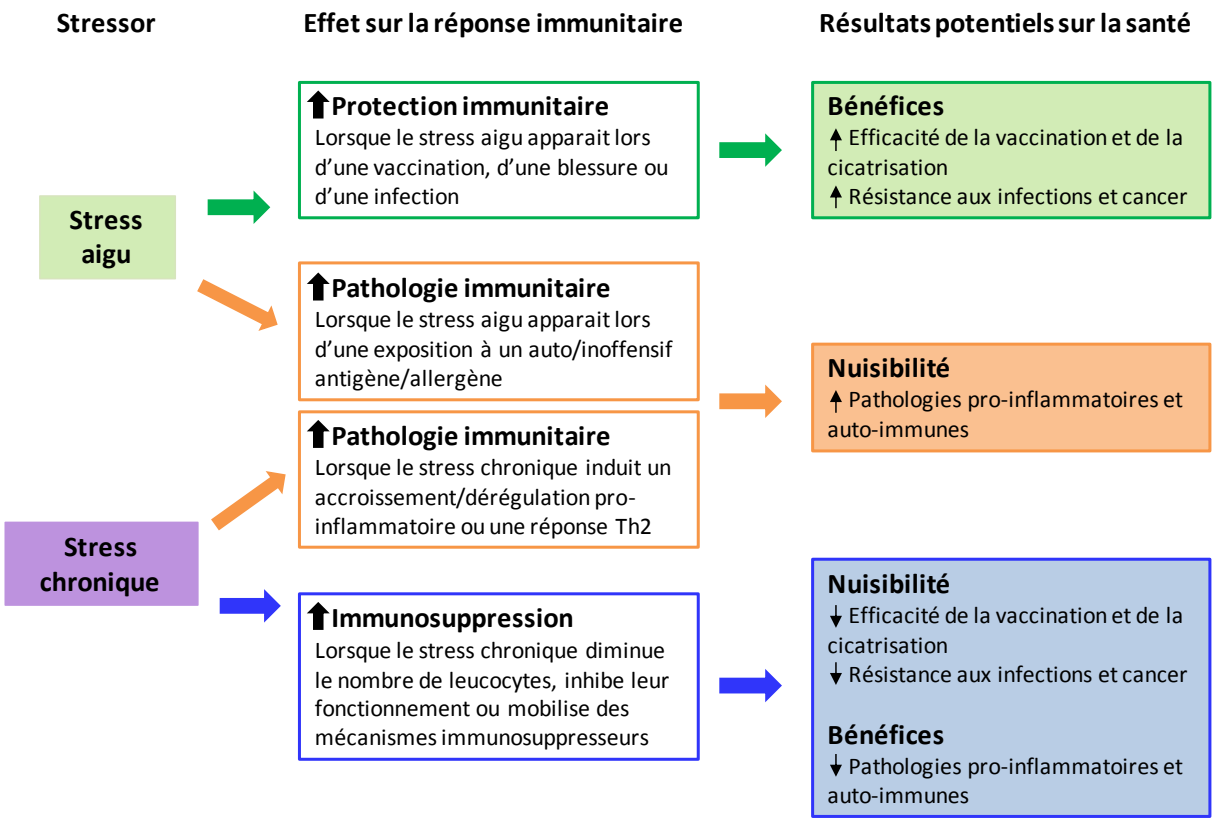


Figure 13 – Relation entre stress, fonction immunitaire et résultats pour la santé (d'après Dhabhar 2009).

3. La redistribution des cellules immunitaires dans l'organisme

Une protection immunitaire efficace nécessite le recrutement rapide des leucocytes sur les lieux de l'agression (blessure, chirurgie, infection ou vaccination), ce qui nécessite la circulation continue dans tout l'organisme des cellules immunitaires via la circulation sanguine et certains organes.

De nombreuses études ont montré que **le stress et les hormones de stress, particulièrement les glucocorticoïdes et les catécholamines, modifient significativement le nombre et la proportion relative des leucocytes dans le sang** (Benschop *et al.* 1996, Dhabhar *et al.* 1996, Dhabhar *et al.* 2012). On observe ainsi globalement une réduction du nombre et du pourcentage des lymphocytes (LT, LB, cellules NK) et monocytes au profit des neutrophiles.

Plus précisément, un stress aigu induit des changements diphasiques du nombre sanguin de leucocytes. **Rapidement après le début d'un stress** (quelques minutes) ou lors d'un exercice physique, les catécholamines et les NT stimulent la sortie des leucocytes des organes lymphoïdes vers les circulations sanguine et lymphatique, induisant une **augmentation du nombre des leucocytes dans le sang, notamment des cellules NK et des granulocytes**. **Lorsque le stress dure**, l'activation de l'axe HHS aboutit à la sécrétion de **glucocorticoïdes qui incitent les leucocytes à quitter la circulation sanguine pour rejoindre les lieux de « combat » potentiels (peau, poumons, tractus gastro-intestinal et urogénital, muqueuses et ganglions lymphatiques), aboutissant à la réduction du nombre de leucocytes dans le sang**.

Dhabhar et son équipe sont les premiers à avoir suggéré que ces **redistributions de cellules immunitaires dans l'organisme représentent une réponse adaptative à un stress aigu**, permettant d'améliorer la capacité immunitaire dans les compartiments concernés. Il a ainsi été démontré que la redistribution des leucocytes vers la peau s'accompagne d'une amélioration significative de l'immunité de celle-ci (Dhabhar 2002). Evidemment, cette redistribution suite à un stress aigu s'accompagne logiquement d'une immunosuppression dans les compartiments qui perdent des leucocytes, tels que la circulation sanguine périphérique ou la rate.

Au contraire, un stress chronique réduit l'immunité cellulaire de la peau et supprime la redistribution des cellules immunitaires dans l'organisme, ce qui expliquerait en partie les effets immunosuppresseurs d'un stress chronique (Dhabhar & McEwen 1997).

Viswanathan *et al.* (2005) ont ensuite élucidé les **médiateurs moléculaires et cellulaires des effets immunostimulants d'un stress aigu**. Comparativement à des souris non stressées, les animaux subissant un stress aigu montrent une meilleure infiltration leucocytaire, un chimiotactisme plus important des macrophages et l'expression accrue des gènes codant les **cytokines IL-1, IL-6, TNF-α et IFN-γ sur le site primaire de l'exposition à l'antigène**. Les animaux stressés montrent également une meilleure maturation et circulation des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène, davantage de macrophages activés dans la peau et les ganglions lymphatiques, une activation accrue des LT dans les ganglions lymphatiques et un plus fort recrutement des LT circulants dans la peau. Ces observations montrent que **des éléments importants de l'immunité innée (cellules dendritiques et macrophages) et de l'immunité adaptative (LT) sont les médiateurs d'une stimulation de la réponse immunitaire primaire induite par un stress aigu**. Une telle amélioration de l'immunisation primaire peut également induire une augmentation de la mémoire immunologique à long terme résultant en une augmentation de la réponse immunitaire lors d'une seconde exposition à l'antigène.

Ainsi, l'adaptation évolutive d'une réponse au stress de type « fuir ou combattre » peut protéger et préparer le SI à un danger menaçant (infection, blessure par un prédateur par exemple), mais peut également contribuer à l'exacerbation des pathologies inflammatoires ou auto-immunes.

4. Le stress chronique inhibe la protection immunitaire et accentue les réponses immunopathologiques

Contrairement au stress aigu, le stress chronique inhibe les réponses immunitaires protectrices résultant de l'action des cytokines de type Th1 tout en activant les réponses immunitaires faisant intervenir les cytokines de type Th2 et pro-inflammatoires (Elenkov &

Chrousos 2002, Glaser *et al.* 2001, Glaser & Kiecolt-Glaser 2005). Le stress chronique semble donc exacerber les pathologies pro-inflammatoires et augmente la sensibilité aux infections et au cancer. Dhabhar & McEwen (1997) ont examiné les effets d'une augmentation de la durée et de l'intensité d'un stress aigu ainsi que la transition d'un stress aigu à un stress chronique sur l'immunité de la peau. Leurs études ont montré qu'augmenter la durée d'un stress aigu de 2 à 5h ou qu'augmenter son intensité stimulent l'immunité cellulaire de la peau. Au contraire, la réponse immunitaire de la peau est inhibée lorsqu'une exposition à un stress chronique démarre 3 semaines avant l'exposition à l'antigène. Ils observent **une moindre redistribution des lymphocytes dans le sang au fur et à mesure que la durée d'exposition au stress augmente, corrélée à une moindre sensibilité aux glucocorticoïdes**.

5. Les effets contrastés des glucocorticoïdes sur le SI

Parallèlement aux effets immunosuppresseurs bien connus des glucocorticoïdes, plusieurs études ont montré que ces hormones peuvent également exercer des effets immuno-modulateurs ou immuno-activateurs dans des conditions précises (Dhabhar 2009). En général, **des concentrations pharmacologiques de corticoïdes exercent des effets inhibiteurs, tandis que des concentrations physiologiques peuvent avoir des effets différents selon les conditions**. De plus, outre la concentration des corticoïdes, leur source (naturels *vs.* synthétiques) ainsi que d'autres facteurs physiologiques (hormones, cytokines, NT) ou l'état d'activation des paramètres immuns (leucocytes naïfs *vs.* activés, activation précoce *vs.* tardive, etc.) sont tous des facteurs importants qui, au final, détermineront la nature des effets des glucocorticoïdes sur une réponse immunitaire donnée.

L'amélioration de l'immunité cellulaire de la peau lors d'un stress aigu résulte des hormones de stress surrénaliennes (Dhabhar & McEwen 1999). En effet, l'ablation des surrénales empêchant toute sécrétion de glucocorticoïdes ou de noradrénaline élimine toute modification de l'immunité de la peau après un stress aigu. Amélioration que l'on retrouve avec l'injection de faibles doses de corticostérone et d'adrénaline. De plus, l'administration simultanée de ces deux hormones de stress aboutit à une plus forte augmentation de la réponse immunitaire (Dhabhar & McEwen 1999). Ces résultats indiquent que les hormones sécrétées lors d'un stress aigu peuvent aider le SI à répondre à une agression potentielle pour laquelle la perception cérébrale sert de signal d'urgence.

Par ailleurs, **les glucocorticoïdes favorisent la production des anticorps, ce qui sous certaines conditions, favorisent une réponse immunitaire de type humorale** (innée). Ainsi, des doses physiologiques de glucocorticoïdes activent la production d'Ig par des lymphocytes humains en culture, et stimulent le nombre de LB et la production d'anticorps in vitro et in vivo (Dhabhar 2009).

Plusieurs études indiquent que les glucocorticoïdes peuvent agir en synergie avec les cytokines (IL-1 et IL-6, IL-2 et IFN-γ notamment) afin d'améliorer les réactions immunitaires spécifiques (Dhabhar 2009).

De nombreux articles font en revanche la synthèse des **effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires des glucocorticoïdes** (Marx 1995), et montrent que sous certaines conditions, les glucocorticoïdes inhibent la production des Ig, prostaglandines, leucotriènes, histamine et cytokines, le fonctionnement des macrophages, la prolifération et la différenciation des lymphocytes, l'activité et la migration des cellules NK et des leucocytes. Cette action immunosuppressive jouerait un rôle physiologique important en prévenant, au moyen d'un **rétrocontrôle négatif entre SI et axe HHS**, une réponse immunitaire excessive potentiellement dangereuse pour l'organisme (*cf.* partie sur le SI) (Webster *et al.* 2002).

De plus, **les glucocorticoïdes inhibent certaines réactions immunitaires en favorisant une réponse de type Th2** (réponse humorale) (Elenkov 2004). Par exemple, la stimulation de l'axe HHS par des médiateurs inflammatoires sécrétés lors de l'initiation d'une réponse auto-immune résulte en l'augmentation des taux plasmatiques de corticostérone. Ces niveaux accrus participent à

modifier l'équilibre Th1/Th2 au profit de Th2 en favorisant la production d'IL-4 et en supprimant celle d'IL-2 (Daynes & Araneo 1989, Elenkov & Chrousos 2002).

Il semble que **ces effets apparemment contradictoires résultent de différences dans le temps de la sensibilité ou de la réceptivité aux glucocorticoïdes de la réponse immunitaire**. En particulier, au tout début de la réponse immunitaire, certains facteurs tels que la migration des leucocytes, la présentation de l'antigène ou le fonctionnement des cytokines sont tous réceptifs aux propriétés immunostimulantes des glucocorticoïdes, alors que ces mêmes facteurs deviennent davantage sensibles à leurs propriétés immuno-inhibitrices au bout d'un certain temps (Dhabhar 2009). Il existe donc une différence temporelle de la sensibilité de la réaction immunitaire aux concentrations physiologiques des glucocorticoïdes.

6. Le continuum stress – SI

Les études le montre, et nous l'avons rappelé ici, la réponse au stress peut avoir des effets adaptatifs positifs sur le court terme, alors que le stress devient dangereux lorsqu'il est chronique. Dans le but de réconcilier ces effets apparemment contradictoires, Dhabhar (2009) propose une perception de la réponse au stress et de ses effets sur le SI comme un continuum (**Figure 14**).

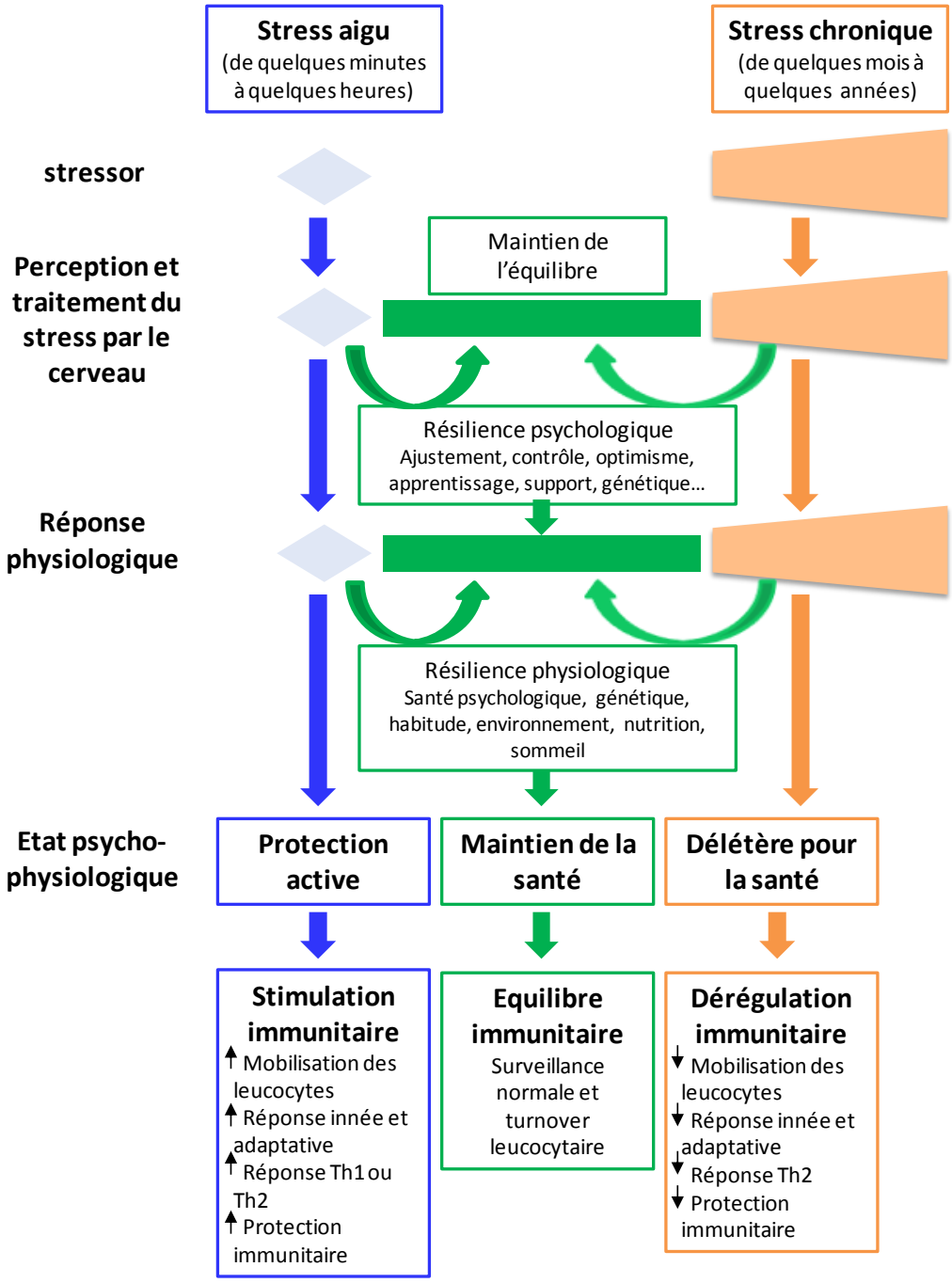


Figure 14 – Le modèle du continuum stress – SI (d'après Dhabhar 2009).

La durée de la réponse physiologique au stress constitue le déterminant critique des effets du stress sur la fonction immunitaire et la santé. Le stressor lui-même peut être aigu (un accident de voiture évité de justesse par exemple) ou chronique (prise en charge d'un parent ou d'un enfant malade chronique par exemple). **La perception et le traitement du stress par le cerveau** sont des éléments critiques (Mc Ewen 2009) afin de déterminer la durée et l'amplitude de la réponse au stress stimulée par n'importe quel stressor. Dans quelle mesure et avec quelle efficacité un organisme revient à son état de maintien de la santé après un stress dépend de sa **résilience**, *i.e.* de la capacité des systèmes psychologiques et physiologiques à récupérer après des conditions perturbantes. Des facteurs tels que les mécanismes d'ajustement, le contrôle de soi, l'optimisme, le support social, les expériences de la vie, les apprentissages, la génétique et le sommeil sont des médiateurs importants de la **résilience psychologique** tandis que des facteurs tels que la réactivité neuroendocrine, la génétique, l'environnement, la nutrition et le sommeil sont des médiateurs importants de la **résilience physiologique**.

Les mécanismes psychologiques de résilience sont particulièrement importants chez l'homme car ils limitent la durée et l'amplitude de la réponse à un stress chronique. Inversement, des stressors psychogéniques peuvent être particulièrement préjudiciables car ils peuvent générer des réponses au stress longtemps après l'exposition au stressor voir même en l'absence de stressors physiques.

La **réponse physiologique au stress** est l'effecteur ultime du continuum stress-SI. Elle peut consister en une activation physiologique (NT, hormones et leurs effets systémiques au niveau des organes, cellules et molécules) qui résulte en des états psychophysiologiques qui peuvent avoir différents effets sur la santé. Un stress aigu résulte généralement en l'activation de mécanismes incluant l'activation du SI, tandis que le stress chronique résulte en la dérégulation ou l'inhibition des fonctions immunitaires, délétères pour la santé (Dhabhar 2009).

La première partie de ce continuum se définit par un **stress aigu ou eustress**, qui se caractérise par une réponse physiologique rapide au stress suivi par sa suppression rapide dès l'arrêt du stressor. L'autre région du continuum se caractérise par un **stress chronique ou distress**, un stress répété et/ou prolongé qui peut résulter en la dérégulation ou l'inhibition de la fonction immunitaire. Le stress chronique se caractérise lui-même par une réponse physiologique qui persiste longtemps même après l'arrêt du stressor, ou qui s'active de manière répétée aboutissant à une exposition globale croissante de l'organisme aux hormones de stress.

L'auteur suggère ainsi que **de telles conditions de « charge allostatique »[1] élevée résultent en une dérégulation ou une inhibition de la fonction immunitaire** (Dhabhar 2009), via notamment la modification du fonctionnement des différentes parties du cerveau (McEwen 2007). Cette charge allostatique tend par ailleurs à augmenter avec l'âge des individus, pour lesquels la soumission à un stress chronique résulte en un vieillissement/usure prématuré du SI (Gouin *et al.* 2008, Graham *et al.* 2006). De plus, la perturbation du rythme circadien en glucocorticoïdes peut être un bon indicateur et/ou un médiateur de distress ou de charge allostatique élevée (Dhabhar 2009).

III- Une application directe : l'effet placebo

Sauf mention contraire, cette partie reprend quelques informations sur l'effet placebo fournies par le site « Le cerveau à tous les niveaux » (http://lecerveau.mcgill.ca), rédigé par Bruno Dubuc (site en copyleft).

A- Définitions et propriétés

On l'a vu, on connait aujourd'hui très bien les effets néfastes sur la santé d'un état mental comme le stress chronique. Mais se sentir oppressé par des évènements extérieurs, sans pouvoir les fuir ou les combattre, n'est pas la seule situation où nos pensées peuvent avoir des conséquences bien concrètes sur notre corps. **L'effet placebo** en est un autre. Mais, contrairement au stress, les pensées ont ici un effet bénéfique sur le corps.

[1] Alors que l'homéostasie se conçoit comme le maintien de variables biologiques dans des marges de fluctuation étroite, **l'allostasie peut se définir par la capacité à maintenir la stabilité à travers le changement**. Dans ce contexte, l'activité excessive ou dérégulée de systèmes allostatiques (adaptatifs) produit des effets délétères pour le cerveau (réduction de la neurogenèse, altération des processus de mort cellulaire programmée, branchement dendritique) et pour l'organisme (augmentation du risque cardiovasculaire, inhibition du SI). **Ces effets nuisibles du stress cumulatif ont été définis comme la charge allostatique ou le coût infligé à l'organisme pour le maintien de la stabilité** (Ronson 2006). Le terme fut proposé la 1ère fois par McEwen & Stellar (1993) (http://en.wikipedia.org/wiki/Allostatic_load).

Du latin « je plairai », le terme placebo vient des protocoles visant à tester de nouveaux médicaments. Lors de ces tests pharmacologiques, on compare toujours deux groupes de patients pour voir si le médicament est efficace : un premier groupe qui reçoit le médicament, et un autre groupe qui reçoit une pilule en tout point semblable, mais ne contenant pas la molécule active du médicament. C'est ce comprimé inerte (souvent une simple pilule de sucre) que l'on nomme placebo et que l'on donne pour « plaire » au patient, pour lui donner l'impression qu'il reçoit lui aussi un véritable médicament.

Si la comparaison des mesures effectuées sur les deux groupes montre ensuite une différence significative en faveur du groupe qui a reçu le médicament, alors on peut affirmer que celui-ci a un réel effet physiologique. C'est seulement en procédant ainsi, avec un **groupe contrôle placebo**, que l'on peut voir au-delà de certaines variations aléatoires qui sont inévitables au sein de chaque groupe. Variations que l'on pourrait prendre pour des effets spécifiques du médicament si on ne le testait que sur un seul groupe de patients.

Mais voilà qu'en appliquant ce protocole, on s'est aperçu d'un phénomène pour le moins surprenant : **la substance considérée comme inerte avait parfois des effets bénéfiques en rapport avec les effets « attendus » de l'administration du médicament**. En d'autres termes, les patients qui croyaient avoir pris le médicament, mais n'avaient eu que du sucre, allaient mieux ! Cet étrange effet reçut donc le nom « **d'effet placebo** ». Et il est particulièrement efficace pour atténuer la douleur.

L'effet placebo représente donc l'ensemble des conséquences positives d'un traitement indépendantes de son action spécifique (Kinnaert 2006), et **résultant d'une attente implicite ou explicite du patient** (Arnstein 2003). Il s'observe aussi bien après administration d'une substance active ou inerte qu'après une intervention physique (chirurgicale par exemple) ou psychique (entretien) (Kinnaert 2006).

L'effet placebo se fonde donc sur une tromperie, mais une tromperie qui démontre justement **le pouvoir de la pensée de la personne trompée sur son propre corps**. Tromperie, ou plutôt, auto-tromperie, car tout part de la conviction du patient que le traitement qui lui est administré sera efficace.

L'effet placebo pourrait même débuter dès l'entrée dans le bureau du médecin. En effet, on sait maintenant que **parmi tous les facteurs influençant l'effet placebo, la relation de confiance qui s'établit avec le thérapeute est l'un des facteurs le favorisant le plus**. Un phénomène qui a causé bien des maux de tête aux chercheurs en pharmacologie pour qui **l'effet placebo fut longtemps considéré comme une nuisance toujours susceptible de fausser les tests sur les nouveaux médicaments**. Ils y répondirent dans un premier temps en instaurant la procédure du double aveugle (où ni le patient, ni l'expérimentateur ne savent qui reçoit la vraie molécule testée du placebo).

C'est seulement dans un deuxième temps qu'on a réalisé toute la portée et le potentiel de cet effet qui se manifeste autant chez les malades que chez les sujets sains[1].

---

[1] Une étude désormais classique publiée par B. Blackwell *et al.* en 1972 montre que **l'effet placebo se manifeste clairement chez le sujet sain**, en l'occurrence ici des étudiants en médecine. Ces 56 étudiants avaient accepté de se soumettre à une expérience qui portait, leur disait-on, sur les effets d'une prise unique d'une drogue stimulante ou sédative.

Les étudiants furent donc répartis en quatre groupes différents et l'on demanda au premier groupe de prendre une pilule sédative bleue, au second deux pilules sédatives bleues, au troisième une pilule stimulante rose, et au quatrième deux pilules stimulantes roses. Ce que les étudiants ignoraient, c'est qu'en réalité toutes les pilules étaient des placebos qui ne contenaient que des ingrédients inertes.

Or parmi les étudiants qui avaient reçu les placebos «sédatifs», plus des deux tiers rapportèrent se sentir somnolents, et ceux qui avaient pris deux de ces pilules bleues se sentaient plus somnolents que ceux qui n'en avaient pris qu'une seule. Et inversement, une large proportion des étudiants qui avaient pris les placebos «stimulants» rapportèrent se sentir moins fatigués.

En outre, environ le tiers des participants, tous groupes confondus, se plaignirent d'effets secondaires comme des maux de tête et des vertiges. Et encore une fois, **l'effet ressenti était proportionnel à la dose de placebo**

On désigne souvent **l'effet placebo comme une «** prime médicamenteuse » qui, en s'ajoutant chez environ un malade sur trois aux effets spécifiques de l'ingrédient actif d'un médicament, peut augmenter considérablement l'efficacité de celui-ci. **L'effet placebo participe donc quotidiennement aux résultats thérapeutiques de tout médecin.** On parle parfois d'iatroplacébogenèse. Ce qui met en lumière l'importance de la qualité de la relation entre le malade et son thérapeute (Kinnaert 2006).

La littérature scientifique abordant la **diversité des désordres et pathologies améliorés par l'effet placebo** est abondante. Des placebos ont ainsi permis de soulager avec succès des ulcères d'estomac, l'hypertension, des escarres ou des infections herpétiques. L'effet placebo peut également être important chez des patients atteints de cancers incurables. Il a également été utilisé avec succès pour contrôler les symptômes physiques associés aux angines de poitrine, migraines, arthrite rhumatoïde et dégénérative, asthme et rhume commun, et il a aussi permis de contrôler des symptômes émotionnels tels que l'anxiété, la dépression, l'insomnie ou le syndrome prémenstruel (Arnstein 2003).

Selon la nature des maux étudiés avec un placebo**, le pourcentage de patients qui démontre un effet placebo est très variable**. Il va virtuellement de personne à tout le monde, avec le tiers des patients comme une moyenne souvent évoquée.
Citons par exemple l'étude d'un tranquillisant où 10 à 20 % des patients n'ayant reçu qu'un placebo ont subi des effets secondaires négatifs. Appelés **« effet nocebo** », ceux-ci sont **l'effet inverse de l'effet placebo**, mais qui découlent de la même conviction d'avoir reçu un véritable médicament. Autre exemple : 30 % des individus ayant reçu le placebo correspondant à une nouvelle chimiothérapie ont perdu leurs cheveux. **Les répercussions fâcheuses du placebo sont donc appelées effet nocebo** (du latin *nocere* : nuire) (Kinnaert 2006), et peuvent se manifester sous la forme de maladies et de symptômes divers (œdèmes, douleurs, nausées, diarrhées, palpitations, urticaires…) voir même dans certains cas extrêmes le décès du patient (Arnstein 2003).

Le pourcentage de réponse au placebo dépasse souvent le tiers des patients. Ainsi, une analgésie a été constatée chez 39 % de personnes ayant reçu un placebo après l'extraction de dents de sagesse et de 56 % chez des personnes ayant eu une application de chaleur sur la peau de leur main gauche. Chez les patients avec une dépression sévère, le taux de réponse au placebo est environ de 30 %, mais peut monter aussi haut que 70% dans le cas de dépression légère. Enfin, lors d'une étude des effets analgésiques d'un placebo en fonction du prix fictif de la pilule présentée au patient, 61 % d'entre eux ont affirmé que la douleur était moindre avec la pilule à bas prix contre 85 % pour la pilule à prix élevé, ce qui montre bien la sensibilité de l'effet placebo à certains facteurs.

Quant à savoir quel pourcentage des effets des médicaments actifs le placebo atteint-il généralement, on parle en moyenne d'environ 55% des effets d'antalgiques comme l'aspirine ou la morphine. Dans le cas de la dépression, de nombreuses études sur les antidépresseurs tricycliques ont montré une efficacité du placebo d'environ 59 % de celui du médicament. Les pourcentages pour les placebos aux traitements contre l'insomnie se situent également entre 55 et 60 %.

Un dernier exemple avec les deux types de statistique : dans une étude sur l'effet antalgique de la morphine, 75 % des patients ayant reçu cette substance ont dit ressentir une réduction de 50 % de leur douleur, tandis que 36 % de ceux qui avaient reçu un placebo ont dit avoir ressenti une diminution de la douleur qu'ils évaluaient eux aussi à 50%.

Ces résultats montrent par ailleurs un fait important, à savoir que si ce n'est pas tout le monde qui répond à l'effet placebo, ce n'est pas non plus tout le monde qui répond au médicament actif !

L'effet placebo est donc imprévisible : l'administration de sérum physiologique proposé comme médicament antalgique soulage des pourcentages variables de malades dans les diverses

---

reçu, c'est-à-dire plus sévère chez ceux qui avaient reçu deux pilules. Seulement 3 des 56 étudiants affirmèrent n'avoir ressenti aucun effet appréciable suite à l'ingestion des pilules.

publications et le résultat d'une première injection ne permet pas de prédire celui d'une deuxième. **Certaines personnes réagissent toujours à un produit inerte, ce sont les « répondeurs », d'autres sont toujours réfractaires, ce sont les « non-répondeurs », et une troisième catégorie répond de façon irrégulière** (Kinnaert 2006).

Logiquement, **un placebo administré à l'insu du patient n'a aucun effet** (Kinnaert 2006). **L'action du placebo peut être influencée par son conditionnement, sa couleur, la dose ou le nombre de prises** (Arnstein 2003, Kinnaert 2006), **mais aussi par le genre** (patient féminin ou masculin) (Enck *et al.* 2008). Des auteurs ont ainsi constaté que l'augmentation de la dose de placebo s'accompagne d'une fréquence plus élevée d'effets indésirables (surtout des troubles digestifs, de la somnolence et des vertiges) lorsque l'administration se poursuit pendant plusieurs jours. La couleur semble également jouer un rôle dans la perception de l'activité des médicaments par les patients. Le rouge, l'orange et le jaune seraient ainsi le plus souvent considérés comme stimulants alors que le bleu et le vert seraient plutôt perçus comme tranquillisants (Kinnaert 2006).

Depuis, d'innombrables études ont démontré que l'effet placebo pouvait atténuer plusieurs types de douleur et les symptômes de nombreux maux en modifiant concrètement l'activité du cerveau.

B- Mécanismes d'action

1. Attentes, suggestion et conditionnement

Si l'effet placebo est indissociable de toute intervention thérapeutique, c'est qu'il **fonctionne à partir de nos attentes** (Arnstein 2003). Or le cerveau humain est prédisposé, lorsqu'il interagit avec ses semblables, à se créer des attentes, ce que certains appellent une théorie de l'esprit.

Deux mécanismes psychologiques seraient particulièrement à l'œuvre pour engendrer ces effets : la suggestion et l'attente d'un côté, et le conditionnement de l'autre.

La suggestion est l'acte par lequel une idée est introduite dans le cerveau d'autrui et acceptée par lui. **Dans le cas de l'effet placebo, c'est le thérapeute qui suggère au patient l'idée qu'un traitement va améliorer son état.** Cette suggestion provoque en quelque sorte le rétrécissement du champ de conscience du patient autour de la chose suggérée, *i.e.* l'idée que tel médicament va lui faire du bien. **Cette pensée consciente induit alors de réels changements physiologiques dont les mécanismes sont encore mal connus**. On retrouve ici l'un des composants cruciaux de l'effet placebo : la façon dont le praticien communique ses attentes au patient (Arnstein 2003).

Le conditionnement est un autre phénomène, inconscient celui-là, derrière l'effet placebo. Son fonctionnement a été bien décrit par Ivan Pavlov dès le début du XXe siècle : **une réponse inconditionnelle** (la nourriture qui fait saliver le chien, ou la pilule d'analgésique qui soulage la douleur), **suite à un apprentissage, crée une association permanente, de sorte qu'un stimulus neutre peut ensuite produire une réponse conditionnée** (un son de cloche associé aux repas qui fait saliver le chien, ou une pilule de sucre qui soulage la douleur).

Et **ce conditionnement pourrait être très profond** puisque tout Occidental, quand il est malade, a appris qu'il faut aller chez le médecin et que celui-ci va nous administrer un médicament qui va éventuellement nous guérir. La séquence « douleur, docteur, comprimé, guérison » est donc très bien ancrée dans notre esprit**. La simple démarche de prendre un rendez-vous chez le médecin pourrait donc déjà mettre en marche l'effet placebo, par conditionnement**.

Loin de s'opposer, **suggestion et conditionnement auront donc des effets additifs difficiles à dissocier et qui se renforcent mutuellement pour redonner confiance au patient**. Cette confiance contribuera aussi à diminuer l'anxiété et le stress du patient, et donc aussi les effets physiologiques néfastes bien connus qui leur sont associés.

2. Les mécanismes physiologiques de l'effet placebo

On connaît maintenant certains des mécanismes physiologiques qui sont mis en jeu durant l'effet placebo. Ils ont surtout été étudiés en ce qui concerne **l'effet placebo analgésique**, mais d'autres troubles où l'effet placebo est notable, comme la maladie de Parkinson, ont aussi généré des hypothèses quant à des mécanismes neurobiochimiques y contribuant.

Pour ce qui est de la douleur, **la découverte des endorphines et des voies nerveuses naturelles du contrôle de la douleur ont rapidement constitué des pistes** susceptibles de donner un fondement biologique à l'effet placebo.

Dans une étude pionnière publiée en 1978, Levine, Gordon et Fields ont testé l'implication des endorphines lorsque l'effet placebo atténue une douleur subséquente à l'extraction de molaires. Donner une injection de solution saline (donc un placebo) à un patient en lui disant qu'il s'agit d'un médicament antidouleur est alors, pour certains patients, aussi efficace qu'une dose de 6 à 8 milligrammes de morphine. Mais si on donne ensuite à ces patients « placebo répondeurs » un antagoniste spécifique de la morphine appelé naloxone, qui bloque donc également l'effet de nos propres morphines endogènes, celui-ci augmente significativement la douleur de ces patients. Alors que la même dose de naloxone ne cause aucune douleur additionnelle aux patients qui n'avaient pas répondu à l'effet placebo.

Ce travail a connu un retentissement considérable puisqu'il révélait les premières bases biologiques de l'effet placebo pour la douleur en plus de démontrer un lien direct entre des attentes psychologiques et un effet biologique.

Mais comme rien ne reste simple longtemps avec le cerveau, Gracely *et al.* montraient, en 1982, que **l'effet antalgique d'un placebo peut exister même après l'inhibition des endorphines par la naloxone**. L'année suivante, Grevert *et al.* démontraient quant à eux que la naloxone n'a aucun effet significatif sur les douleurs ischémiques expérimentales (par manque de sang, et donc d'oxygène). Mais aussi que cette même **naloxone diminue l'effet antalgique du placebo au fur et à mesure de la répétition de l'expérience chez le même sujet**.

En utilisant un modèle de douleur de la main causée par un garrot, Fabrizio Benedetti (Benedetti *et al.* 1997, Benedetti 2008) a pu confirmer chez des volontaires sains répondeurs (soulagés par une injection de sérum physiologique) que la naloxone inhibait l'effet placebo. De plus, celui-ci était potentialisé par une injection de proglumide, un antagoniste de la cholécystokinine. Donc l'effet placebo ne s'explique pas uniquement par une libération d'endorphines. **La cholécystokinine module cette action favorable et intervient également dans l'effet nocebo** (Kinnaert 2006).

D'où l'idée que l'effet placebo pourrait être régi à la fois par des mécanismes endorphiniques et non endorphiniques. Certains pensent que **l'effet placebo centré sur les attentes serait causé par les endorphines, mais que l'effet placebo plus issu d'un conditionnement pourrait dépendre d'autres mécanismes.** D'ailleurs, les structures cérébrales où l'on commence à situer ces mécanismes neurophysiologiques derrière l'effet placebo antalgique sont compatibles avec cette logique.

L'imagerie fonctionnelle cérébrale permet maintenant de visualiser les modifications d'activité du SNC provoquées par un placebo. Récemment, Zubieta *et al.* (2005) et Zubieta & Stohler (2009) ont utilisé le PET-scan[1] dans un modèle de douleur provoquée par l'injection d'une solution hypertonique

[1]PET-scan pour tomographie par émission de positron est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positrons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au préalable. Ainsi, le PET-scan permet de visualiser les activités du métabolisme des cellules. Il est aussi utilisé en imagerie cérébrale où il permet de révéler les régions actives du cerveau lors de telle ou telle activité cognitive de manière analogue à ce qui se fait avec l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRM).

de chlorure de sodium dans le masséter de volontaires sains. Ils ont montré un accroissement de l'activation des **récepteurs opioïdes de type « μ »** dans diverses régions du cerveau après administration d'un placebo présenté comme une substance antalgique expérimentale. Ils ont aussi demandé à ces personnes d'estimer, avant l'administration du produit testé, le soulagement qu'elles en espéraient sur une échelle graduée allant de 0 (aucun effet) à 100 (disparition de la douleur). Il existait une relation entre cette valeur et l'activation des récepteurs opioïdes dans le cortex préfrontal dorsolatéral. **Le placebo n'a pas d'activité pharmacologique mais la suggestion d'un effet favorable suscite chez certaines personnes une attente, une espérance qui modifie la réponse de leur SN à la douleur en augmentant la libération d'endorphines qui activent les récepteurs opioïdes**.

Et inversement, des réponses à l'effet nocebo ont provoqué une diminution de la libération de substances opioïdes, mais aussi de dopamine, dans le cerveau (Scott *et al.* 2008).

Les circuits neuronaux de la douleur ne sont pas les seuls réseaux de neurotransmission impliqués dans l'effet placebo. **On a pu démontrer chez certains malades atteints de la maladie de Parkinson[1], à l'aide du PET-scan, qu'une injection sous-cutanée de sérum physiologique provoque une libération de dopamine** dans le striatum, du même ordre de grandeur que celle provoquée par des doses thérapeutiques de levodopa (L-DOPA) ou d'apomorphine (Benedetti 2008). Ce phénomène est plus marqué chez les sujets qui éprouvent une amélioration clinique, notamment moteur, que chez ceux qui ne signalent aucune modification de leurs symptômes. Comme **le système dopaminergique régule plusieurs fonctions du SNC, et notamment les interactions neuronales déclenchées par l'espoir d'une récompense**, Lidstone *et al.* (2010) concluent que la libération de dopamine dans le striatum de certains parkinsoniens est liée au fait que **le patient anticipe une récompense, *i.e.* un effet bénéfique**.

L'amélioration clinique que l'on peut observer, tout comme les témoignages d'une meilleure qualité de vie rapportés par les patients, semble aussi avoir une **bonne durée** (quelques semaines, mais parfois des années).

On observe donc une activation du circuit de la récompense lors de fortes réponses placebos, avec augmentation de libération de dopamine et de l'activité opioïde dans le noyau accumbens (Enck *et al.* 2008, Scott *et al.* 2008, Zubieta & Stohler 2009). Cela suggère un rôle possible de ces structures dans la motivation nécessaire à l'effet placebo. L'implication du cortex frontal, également fréquemment rapporté, pourrait pour sa part contribuer au rappel de l'administration du placebo et au renforcement des attentes positives à son endroit.

Les régions cérébrales impliquées dans ces phénomènes font donc partie du circuit typiquement impliqué dans la motivation et la recherche de gratification. **Comme ces structures activent aussi des voies inhibitrices descendantes de la douleur dans la moelle épinière, la réponse placebo semble bien être un cas typique de contrôle « de haut en bas »** (« top down »). Les patients dont la pathologie affecte les centres supérieurs, comme le cortex préfrontal dans le cas de la maladie d'Alzheimer, semblent d'ailleurs moins sensibles à l'effet placebo.

(http://fr.wikipedia.org/wiki/Tomographie_par_%C3%A9mission_de_positons)

[1] Cette maladie dégénérative, qui entraîne une perte de contrôle musculaire, est causée par un manque d'un neurotransmetteur, la dopamine. Pour compenser ce déficit, on traite les patients parkinsoniens avec de la L-DOPA, un précurseur de la dopamine qui permet d'augmenter les taux de dopamine dans le cerveau.

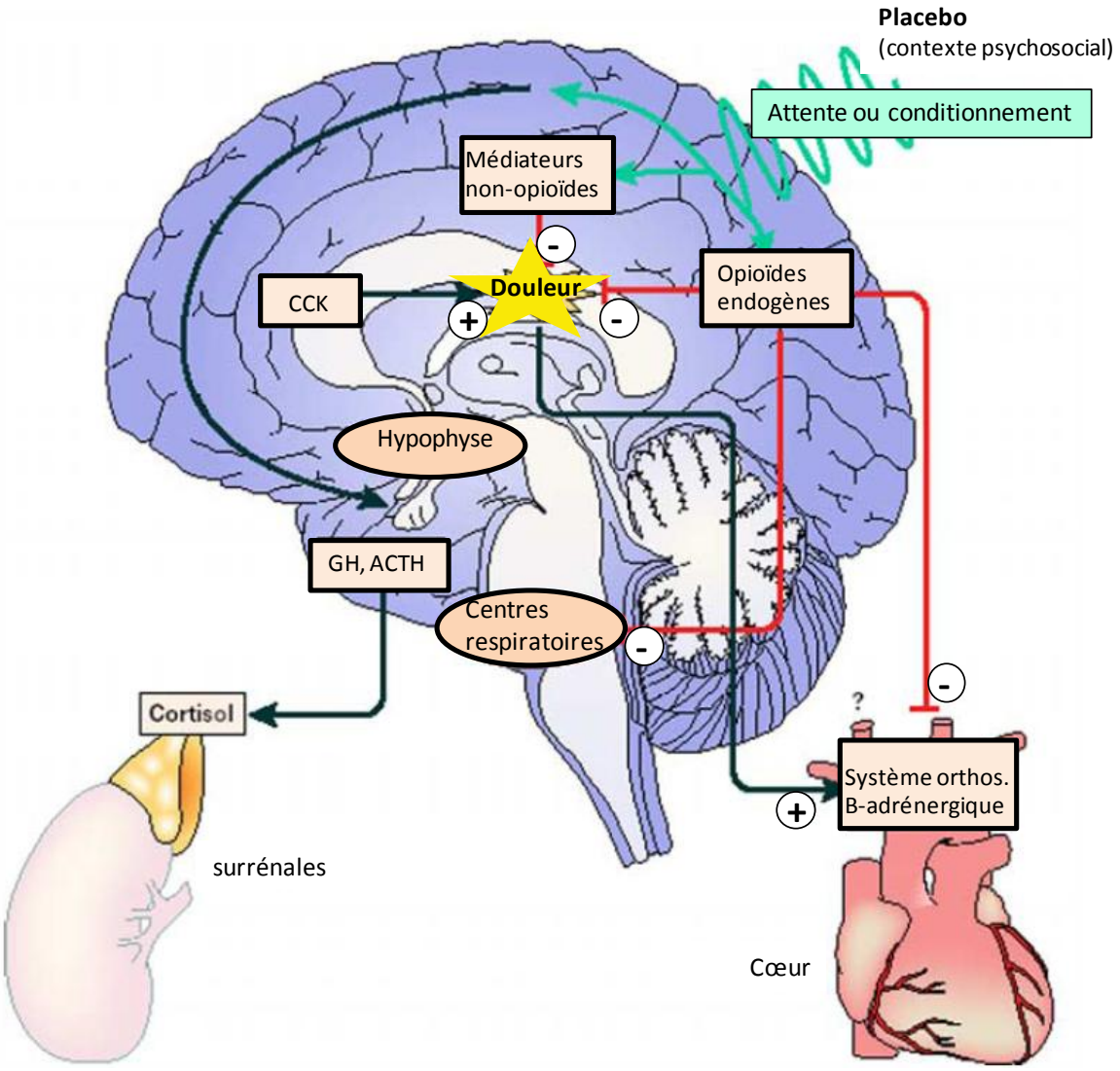


Figure 15 – Résumé des évènements se déroulant dans le cerveau après l'administration d'un placebo (d'après Colloca & Benedetti 2005).

L'administration d'un placebo (contexte psychosocial) peut réduire la douleur par des mécanismes opioïdes ou non opioïdes via des mécanismes d'attente et/ou de conditionnement. Les centres respiratoires peuvent également être inhibés par des opioïdes endogènes. Le système sympathique β-adrénergique peut aussi être inhibé lors d'une analgésie placebo, bien que le mécanisme en reste inconnu (réduction de la douleur elle-même et/ou action directe des opioïdes endogènes). La CCK s'oppose aux effets des opioïdes endogènes, réduisant d'autant la réponse placebo. Le placebo peut également agir sur la sécrétion des hormones, au niveau de l'hypophyse comme des surrénales, mimant ainsi l'effet des médicaments antalgiques.

Le conditionnement, quant à lui, permet puissamment de modifier l'activité du système immunitaire au moyen d'un comportement répété (voir Introduction). Il s'agit par exemple d'associer de manière répétée la consommation d'une boisson au gout désagréable à l'injection d'un élément induisant des changements immunitaires. Lorsque la boisson est représentée seule mais évitée (aversion conditionnée), l'organisme montre les modifications immunitaires qui miment ceux observés lors de l'injection de l'élément perturbateur.

Les études portant aussi bien sur des animaux que sur les humains ont ainsi montré que **le conditionnement comportemental peut modifier aussi bien l'immunité cellulaire qu'humorale**, avec des changements dans la circulation et la prolifération lymphocytaire, l'inhibition de l'activité

lymphocytaire dans la rate ou de l'activité des cellules NK ainsi que de la production de cytokines (IL-2, interféron-γ) (Enck *et al.* 2008). Il a été démontré depuis que le cortex et l'amygdale sont des structures clés d'acquisition et d'expression de ces réponses conditionnées des cellules immunitaires (Enck *et al.* 2008).

Globalement, les données montrent que **les mécanismes moteurs et que la douleur physiologique consciente sont principalement affectés par les attentes conscientes des patients**, tandis que **les processus physiologiques inconscients, tels que la libération d'hormones ou les fonctions immunitaires, résultent davantage du conditionnement comportemental** (Benedetti *et al.* 2003, Benedetti 2008).

Tableau 8. Résumé des mécanismes en jeu lors de l'effet placebo pour différents systèmes/pathologies (d'après Benedetti 2008).

Pathologie / système	**Mécanismes**
Douleur	Activation induite par l'attente des opioïdes endogènes, de la dopamine et de la CCK ainsi que de plusieurs régions cérébrales
Maladie de Parkinson	Sécrétion induite par l'attente de dopamine dans le striatum et modification du schéma d'excitation des neurones du noyau sous-thalamique
Dépression	Modification des réponses métaboliques dans différentes régions cérébrales (inhibition de la recapture de la sérotonine ?)
Anxiété	Modification de l'activité de certaines régions cérébrales
Addiction	Modification de l'activité métabolique de certaines régions cérébrales
Réponses autonomes à une stimulation cérébrale par électrodes	Modification de l'excitabilité neuronale dans les régions limbiques et aires associatives
Système cardiovasculaire	Réduction de l'activité β-adrénergique dans le cœur
Système respiratoire	Conditionnement des récepteurs opioïdes dans les centres respiratoires
Système immunitaire	Conditionnement de certains médiateurs immunitaires (*e.g.* IL-2, interféron-γ, lymphocytes)
Système endocrinien	Conditionnement de certaines hormones (*e.g.* GH, cortisol)

Il ne fait donc aucun doute que divers médiateurs chimiques jouent un rôle dans l'effet placebo (Kinnaert 2006). Ce qui fait dire à Allain (2005), que « *plus on s'achemine vers des données objectives, mesurables, où le cerveau de la personne a peu de place, moins l'effet placebo est observé* » (souligné par moi).

3. Les mécanismes physiologiques de l'effet nocebo

Les techniques d'imagerie cérébrale ont été cruciales pour comprendre la neurobiologie des attentes négatives, et la plupart de **ces recherches ont été menées dans le domaine de la douleur**. Globalement, des attentes négatives peuvent résulter en une amplification de la douleur et plusieurs régions cérébrales, telles que le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal et le cortex insulaire (Enck *et al.* 2008) ainsi que l'hippocampe (Kong *et al.* 2008), sont activées lors de l'anticipation de la douleur.

Outre l'imagerie cérébrale, des études pharmacologiques ont permis de préciser la biochimie de l'effet nocebo et des attentes négatives. Par exemple, **l'action antagoniste de la cholécystokinine (CCK) sur les opioïdes endogènes** (Benedetti *et al.* 1997) est particulièrement intéressante à la lumière des actions opposées des effets placebo et nocebo. Ainsi, un modèle oppose les systèmes opioïde et CCK capables d'activer respectivement, par attentes opposées, soit une analgésie, soit une hyperalgie. Autrement dit, **la suggestion verbale d'un résultat positif (une douleur moindre) active la neurotransmission μ-opioïde endogène, tandis que la suggestion d'un résultat négatif**

(accroissement de la douleur) active les récepteurs à la CCK (Benedetti *et al.* 2007). Ainsi, la CCK semble jouer un rôle pivot dans la modulation psychologique de la douleur, s'opposant à la réponse opioïde placebo d'un côté et médiant la facilitation de la douleur par effet nocebo de l'autre.

En étudiant une douleur ischémique au bras expérimentalement provoquée chez des sujets volontaires sains, Benedetti *et al.* (2006) ont observé, via l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'ACTH et du cortisol, une **hyperactivité de l'axe HHS associée à l'hyperalgésie induite verbalement**. Aussi bien l'hyperalgésie nocebo que l'hyperactivité de l'axe HHS sont inhibées par les benzodiazépines (diazépam), suggérant ainsi le **rôle important joué par l'anxiété** dans ces deux effets. L'administration de proglumide, un antagoniste de la CCK, bloque complètement l'hyperalgésie nocebo mais n'a aucun effet sur l'hyperactivité de l'axe HHS, suggérant ainsi **l'implication spécifique de la CCK dans l'hyperalgie mais pas dans la composante anxieuse de l'effet nocebo**. Par ailleurs, ni les benzodiazépines, ni le proglumide ne présentent de propriétés analgésiques sur une douleur de base, car ils agissent uniquement sur l'amplification de la douleur induite par effet nocebo. Finalement, ces données indiquent une **forte relation entre l'anxiété et l'hyperalgie nocebo, dans laquelle la CCK joue un rôle clé dans l'hyperalgie induite par l'anxiété** (**Figure 16**).

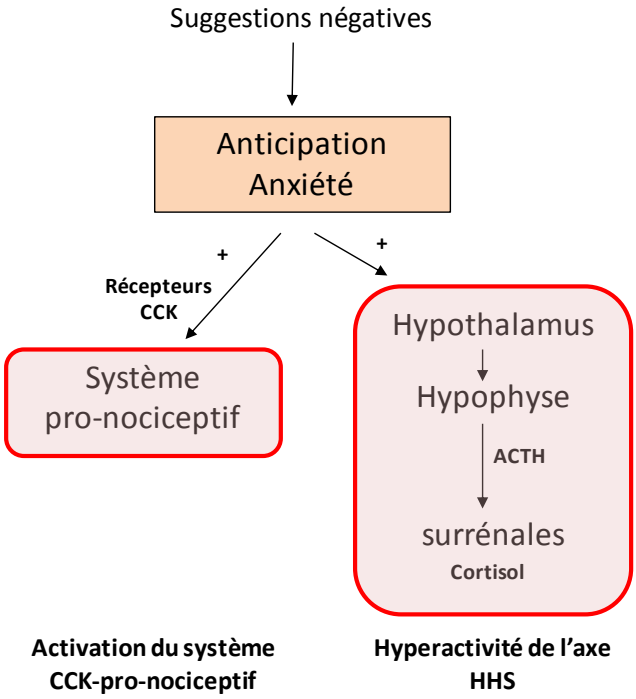


Figure 16 – Mécanismes de l'effet nocebo hyperalgésique (d'après Enck *et al.* 2008).

D'autres études récentes ont trouvé que **l'effet nocebo est également associé à une diminution de l'activité opioïde et de la dopamine dans le noyau accumbens, diminuant d'autant le rôle des circuits neuronaux de la récompense et de la motivation** (Scott *et al.* 2008). Autrement dit, **l'équilibre activation/inhibition de la dopamine et des opioïdes dans le noyau accumbens expliquerait la modulation des réponses placebo et nocebo**.

Ainsi, des **interactions complexes entre les différents NT, tels que la CCK, la dopamine et les opioïdes**, apparaissent lorsque des placebos ou des nocebos sont administrés (Enck *et al.* 2008). En revanche, il reste aujourd'hui à déterminer si chacun de ces systèmes (opioïde, dopamine, CCK) contribue à toutes les réponses placebo ou seulement à celles correspondant à des conditions expérimentales ou cliniques spécifiques (Enck *et al.* 2008).

4. L'effet placebo immuno-modulateur chez l'humain

Globalement, peu d'études ont spécifiquement étudié les effets placebo modulant directement le système immunitaire périphérique chez l'humain (Pacheco-López *et al.* 2006). Cependant, plusieurs méta-analyses et synthèses sur les effets placebo/nocebo indiquent la sensibilité de diverses pathologies liées au SI à des traitements « inertes » (**Tableau 9**).

Tableau 9. Synthèse des effets placebo dans les pathologies inflammatoires et liées au SI (d'après Pacheco-López *et al.* 2006 ; se référer à cette synthèse pour les références de chaque étude citée dans le tableau).

Pathologie	Effets placebo
Asthme	Un effet placebo chez des asthmatiques stables pendant des thérapies médicamenteuses à long terme a été faible mais mesurable. 6% des patients recevant un placebo ont montré une amélioration significative de leur fonction pulmonaire.
Cancer	Le placebo est associé à une légère amélioration de certains symptômes tels que la douleur (9%) et l'appétit (20%) mais rarement avec une réponse tumorale positive (2,4%). Une part significative (10-60%) d'effets nocebo est associée au traitement « inerte ».
Maladie de Crohn	La réponse placebo est en moyenne de 19%. Le nombre de visite chez le thérapeute, la durée de l'étude et la sévérité de la pathologie à l'entrée dans l'étude ont influencé l'effet placebo.
Syndrome de fatigue chronique	La réponse placebo est en moyenne de 19,6%. Les interventions de type psychologiques-psychiatriques montrent une réponse placebo plus faible (14%), tandis que les interventions de type complémentaires et immunologiques montrent une réponse plus élevée (24%).
Ulcère duodénale	Le taux de guérison dans le groupe placébo varie de 36,2 à 44,2%.
Syndrome du colon irritable	La réponse placebo varie entre 16 et 71% pour une moyenne à 40%. La durée de l'étude et le nombre de visites chez le thérapeute n'ont pas influencés l'effet placebo.
Sclérose multiple	La fréquence des rechutes chez les patients a diminué. La réduction du taux d'exacerbation varie entre 11 et 50% pendant le suivi. Chez les patients dont la sclérose progresse, l'évolution de la maladie sous placebo n'est pas différente de celle observée lors de l'évolution naturelle de la maladie.
Colite ulcéreuse	Le taux de rémission est de 9,1%, avec un bénéfice du placebo d'environ 26,7%.

Parmi ces pathologies, **les maladies d'inflammation des muqueuses semblent fortement modulées par l'effet placebo**, telle que la colite ulcéreuse, l'ulcère duodénal et le syndrome du colon irritable. C'est pourquoi il a été proposé que l'effet placebo résulte ici de l'altération de l'un ou de plusieurs composants de la réponse en phase aiguë (Evans 2005). Cependant, d'autres pathologies liées au SI, telles que la sclérose multiple, la maladie de Crohn et le syndrome de fatigue chronique semblent également sensibles aux traitements placebo (Pacheco-López *et al.* 2006).

Depuis, **un réseau neuronal a été identifié qui module les fonctions immunitaires périphériques**, et qui pourrait être activé par le contexte psychosocial du traitement placebo (**Figure 17**). **Les principaux chemins efférents, à partir desquels l'attente et/ou le conditionnement pourraient affecter les fonctions immunitaires périphériques, sont** (Pacheco-López *et al.* 2006) :

- **L'axe néocortex – SN orthosympathique – SI**, qui inclut également les relais limbique et hypothalamique ;
- **L'axe HHS** ;
- Et **le chemin tronc cérébral – SN parasympathique – Ach**.

L'effet placebo peut ainsi bénéficier au fonctionnement des cellules immunitaires et à la santé globale de l'individu, par le pouvoir de la pensée, des attentes positives et un processus de conditionnement/mémorisation. **Finalement, lorsque les conditions sont appropriées, *« les attentes peuvent soigner »*** *(*Pacheco-López *et al.* 2006).

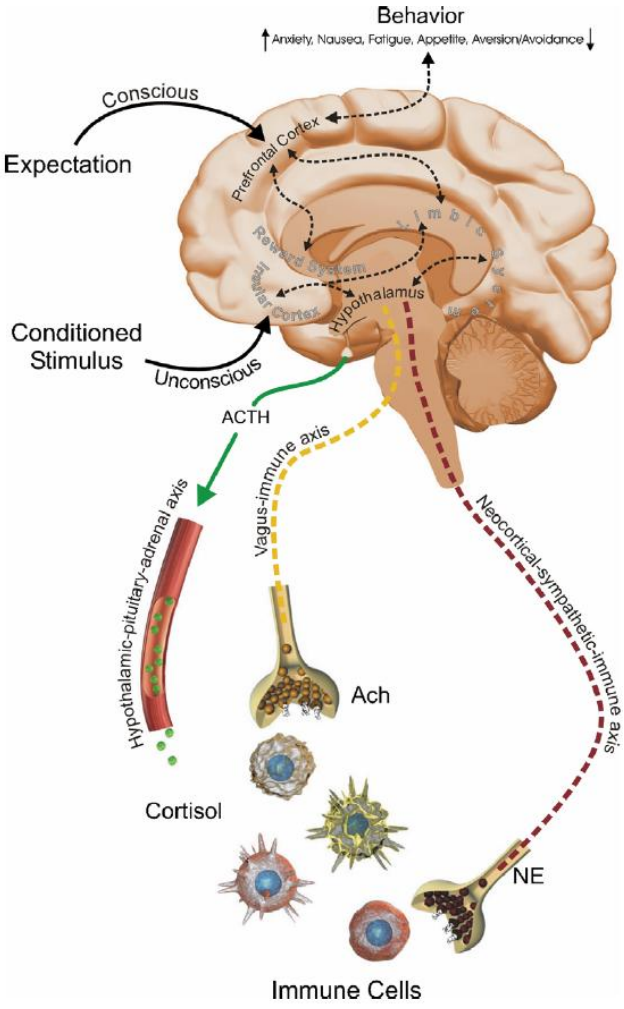


Figure 17 – Neurobiologie de l'effet placebo immuno-modulateur (d'après Pacheco-López *et al.* 2006).
L'attente consciente et le conditionnement comportemental inconscient apparaissent comme les mécanismes majeurs de l'effet placebo. Ces processus sont capables d'induire la sécrétion de NT endogènes qui miment les effets pharmacologiques attendus ou conditionnés, *i.e.* l'effet placebo. Un réseau neuronal a été depuis identifié qui module les fonctions immunitaires périphériques, et qui peut être activé par le contexte psychosocial du traitement placebo (voir texte).
NE pour noradrénaline.

C- Et au-delà de l'effet placebo ? Les autres effets non spécifiques

Dans les grands médias, et même dans certaines publications scientifiques, **on attribue souvent l'amélioration d'un patient suite à la prise d'un placebo comme étant due entièrement à l'effet placebo.** On fait alors l'erreur d'attribuer l'entièreté de cette amélioration aux attentes positives du patient. Il est vrai que ces dispositions psychologiques positives peuvent amener des changements physiologiques favorables. **Mais l'effet placebo n'est pas le seul de ces « effets non spécifiques » pouvant contribuer à cette amélioration**.

Il existe d'autres de ces « effets non spécifiques », désignés ainsi en opposition aux effets spécifiques de l'ingrédient actif d'un médicament. Ceux-ci peuvent donc eux aussi contribuer à l'évolution favorable d'une douleur ou d'une pathologie. Un des plus communs est tout simplement **l'évolution naturelle de la maladie** (Arnstein 2003, Benedetti 2008)**.** Le corps réussit bien souvent à se guérir lui-même si on lui laisse le temps. Ce **phénomène d'autoguérison** peut donc aussi jouer, surtout si on lui laisse justement le temps nécessaire pour faire son œuvre.

Plusieurs chercheurs qui s'intéressent à l'effet placebo préconisent d'ailleurs, lors des tests cliniques, de suivre en plus du groupe recevant le médicament et celui recevant un placebo, un **troisième groupe contrôle qui ne reçoit absolument rien**. Ceci pour tenter de distinguer l'évolution naturelle de la maladie du véritable effet placebo.

Outre l'évolution naturelle de la maladie, l'amélioration observée ou rapportée par un patient après la prise d'un placebo peut être attribuable à plusieurs autres facteurs, de nature eux aussi non spécifique.

Mentionnons **l'« effet Hawthorne » selon lequel le seul fait de participer à une recherche scientifique modifie le comportement du malade**. Les patients qui participent par exemple à des essais cliniques reçoivent beaucoup d'attention du médecin qui leur explique des choses sur leur état de santé. Cela suffit, pour plusieurs, à leur donner un sentiment de prise en main qui améliore leur condition.

Un autre phénomène qui peut faire évoluer positivement l'état de santé d'un malade est tout simplement ce qu'on appelle **la régression à la moyenne** (Arnstein 2003, Benedetti 2008)**,** *i.e.* la tendance des paramètres biologiques qui ont des variations aléatoires à évoluer vers des valeurs moyennes. Les patients ont par exemple tendance à consulter le médecin dans des moments où leurs symptômes sont les plus gênants. **L'évolution la plus probable est alors le retour à des valeurs de base moyennes**. Une tension artérielle anormalement élevée lors de la première consultation a statistiquement plus de probabilités d'être redescendue à une valeur plus près de la normale lors de la consultation suivante.

D'autres facteurs non spécifiques peuvent donner l'impression qu'on a affaire à un effet placebo « réel », alors qu'il ne s'agit que d'un effet placebo « perçu » et causé par d'autres facteurs. **Tout ce qui est sujet à une évaluation subjective comme la douleur ou la fatigue peut ainsi être influencé** par divers phénomènes psychologiques. Les participants à un test clinique peuvent ainsi avoir un biais positif par rapport à l'évolution de leur état parce qu'ils veulent croire que le temps ainsi investi servira à quelque chose. Ils peuvent aussi simplement ne pas vouloir décevoir le médecin en lui donnant des réponses polies allant dans le sens du meilleur scénario possible pour le test. Bref, **les patients peuvent simplement se convaincre qu'ils vont mieux**.

L'importance de ces autres facteurs non spécifiques a conduit certains chercheurs à minimiser l'importance réelle de l'effet placebo. Dans une étude qui a fait grand bruit lors de sa parution en 2001, Hróbjartsson & Gøtzsche ont cherché à préciser l'importance relative de l'effet placebo et de l'évolution naturelle de la maladie. Pour ce faire, ils ont analysé 29 essais cliniques en double aveugle sur le traitement de la douleur. Ils concluent que l'importance accordée à l'effet placebo est probablement beaucoup plus grande que ce qu'elle ne l'est en réalité. Depuis, cette étude a été largement critiquée, sur sa méthodologie notamment.

Cela étant dit, dans les études où l'on compare trois groupes, soit un groupe traité, un groupe qui reçoit un placebo et un groupe qui ne reçoit rien, le groupe placebo améliore généralement de façon significative son état par rapport au groupe n'ayant rien reçu.

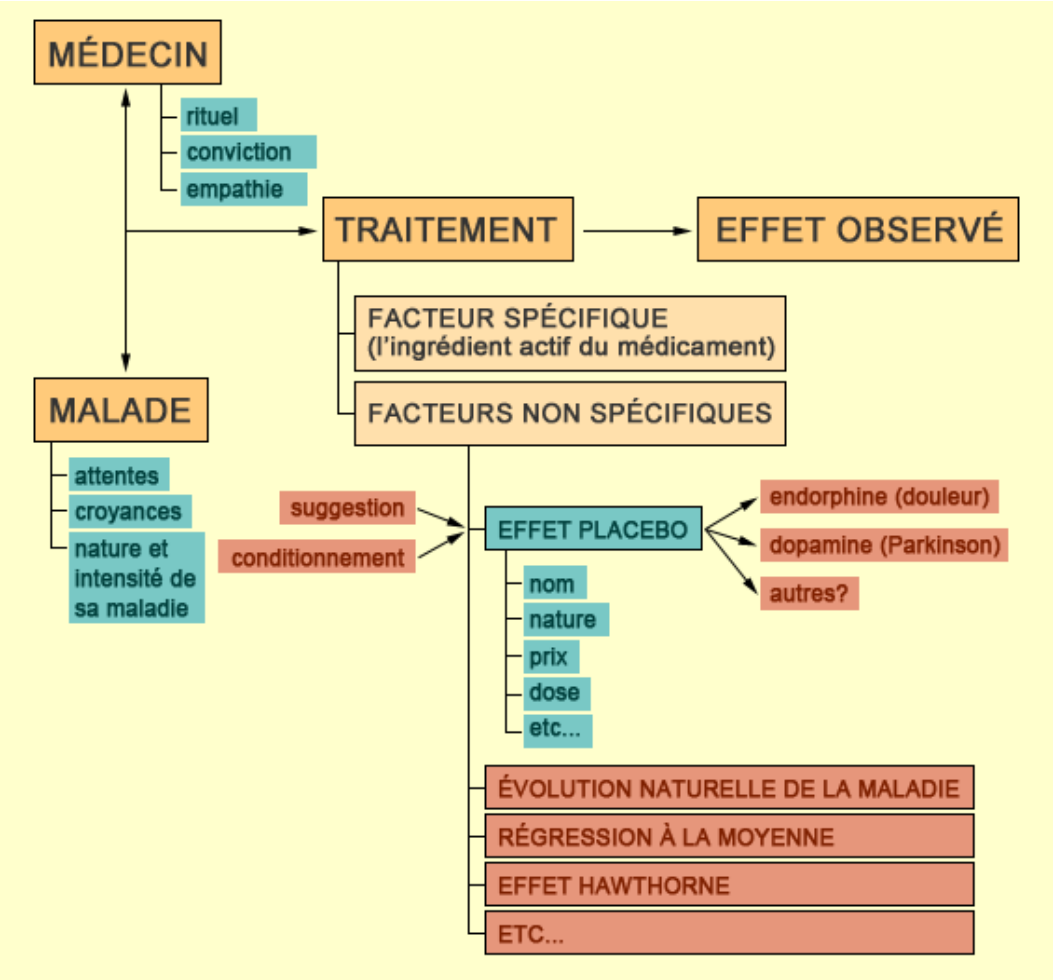


Figure 18 – Bilan sur les relations médecins – malades et effet observé (d'après http://lecerveau.mcgill.ca/index.php).

En fait, **il n'existe pas un unique effet placebo mais de nombreux effets placebo, avec des mécanismes différents dans des conditions médicales ou des interventions thérapeutiques différentes**. Par exemple, **les mécanismes cérébraux d'attente, d'anxiété et de récompense sont tous impliqués**, de même qu'un certain nombre de **mécanismes d'apprentissage** tels que le conditionnement comportemental, ou l'apprentissage social et cognitif. Il existe également certaines preuves expérimentales de l'existence de **différents variants génétiques** pour la sensibilité à l'effet placebo. Les modèles les plus productifs aujourd'hui pour comprendre la neurobiologie de l'effet placebo sont ceux de la douleur et de la maladie de Parkinson. Dans ces conditions médicales, les réseaux neuronaux impliqués ont été identifiés : le **réseau modulateur opioïde – CCK – dopaminergique dans la douleur** et une partie du circuit ganglionnaire basal dans la maladie de Parkinson. Ainsi, les données indiquent que **différents stimuli sociaux, tels que la parole ou le rituel thérapeutique, peuvent modifier la chimie et l'activité du cerveau du patient**. De plus, les mécanismes qui sont activés dans l'effet placebo sont les mêmes que ceux activés par les traitements pharmaceutiques, suggérant ainsi une interférence cognitive/affective avec l'action du médicament. Enfin, si le fonctionnement du cortex préfrontal est réduit, les réponses placebo seront-elles aussi réduites ou totalement absentes, comme dans les cas de démences ou d'Alzheimer (Benedetti *et al.* 2011).

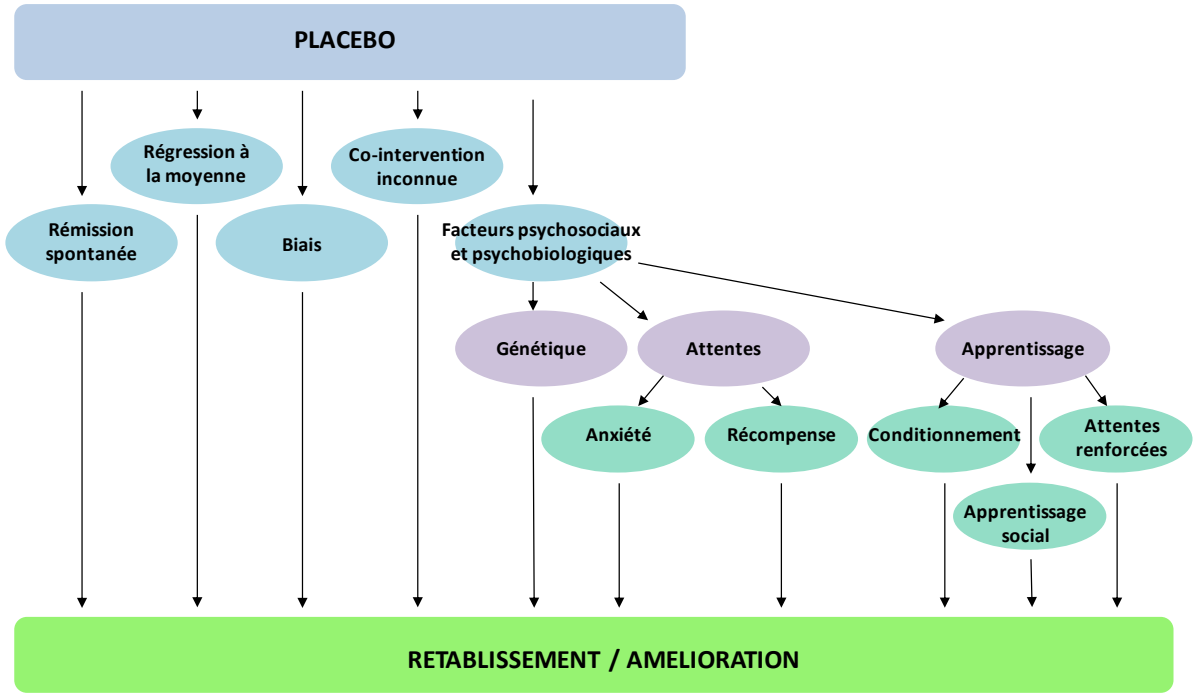


Figure 19 – Bilan sur l'effet placebo (d'après Benedetti *et al.* 2011).

Finalement, l'effet placebo est un composant actif, non spécifique, commun à toute thérapie, qu'elle soit allopathique ou complémentaire. Souvent, une simple parole de la part du professionnel de santé permet d'augmenter de 15% l'efficacité du traitement proposé, ce qui semble être un résultat substantiel au regard du modeste investissement (Arnstein 2003). C'est pourquoi **l'utilisation éthique de l'effet placebo et des traitements qui stimulent l'effet placebo sont aujourd'hui préconisés dans les soins cliniques de routine** (Finniss *et al.* 2010).

Par ailleurs, **promouvoir le bien-être psychosocial aide à optimiser les processus innés d'autoguérison. Favoriser la santé est un art et une science**. Développer et maintenir des relations de qualité entre le patient et le thérapeute est l'une des clés permettant d'améliorer l'efficacité d'un protocole de traitements en activant l'effet placebo, qui libère alors le confort naturel et la capacité individuelle de guérison (Arnstein 2003).

Chapitre III- L'influence des trois techniques naturopathiques majeures sur le SI

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « *la Naturopathie est un ensemble de méthodes de soins visant à renforcer les défenses de l'organisme par des moyens considérés comme naturels et biologiques.* » « Les défenses de l'organisme », autrement dit le SI, sont donc au cœur des préoccupations de la naturopathie et du praticien naturopathe. Celui-ci cherche ainsi, par diverses techniques naturelles, à renforcer et/ou à moduler le fonctionnement des défenses immunitaires, afin de favoriser le maintien ou le retour à la santé ; la santé étant, pour l'OMS, un « état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (définition de 1946 !).

Pour ce faire, le praticien naturopathe dispose d'un certains nombres de techniques (10 sont répertoriées et classées par la Fédération Française de Naturopathie), dont **les trois premières sont considérées comme majeures et systématiquement utilisées de manière adaptée et individualisée aux particularités, objectifs et besoins du consultant**. **Ces trois techniques majeures sont l'hygiène alimentaire (nutrition et diététique), l'activité physique et l'hygiène psycho-émotionnelle (dont notamment la gestion du stress occupe une bonne place).**

Comment ces trois techniques permettent-elles d'influer sur le fonctionnement ou le dysfonctionnement du SI ? Je me propose d'en faire ici une synthèse scientifique, qui ne se veut nullement exhaustive mais qui cherche avant tout, par quelques exemples concrets, à en présenter les mécanismes à la lumière des chapitres précédents.

Les sept autres techniques naturopathiques[1] peuvent également permettre d'interagir avec le SI mais sortent du cadre de ce mémoire. Je ne les détaillerai donc pas ici.

I- L'hygiène alimentaire et le SI

Malgré l'apparente indépendance entre l'immunologie et la nutrition, une myriade d'observations, des plus anciennes aux plus récentes, montrent clairement que **le SI ne peut fonctionner correctement dans certaines circonstances de malnutrition, de sous-nutrition ou de suralimentation**.

En effet, la consommation de lipides (par exemple les acides gras ou le cholestérol), de glucose, ou d'oligoéléments affecte profondément le SI. Et pour preuve de cette forte dépendance du SI vis-à-vis de la nutrition, **les déficiences nutritionnelles sont aujourd'hui considérées comme la plus importante cause d'immunodéficience secondaire chez l'homme** (Wolowczuk *et al.* 2008).

[1] Les sept autres techniques sont dans l'ordre : l'hydrologie (utilisation de l'eau en interne et en externe), les techniques manuelles (massages-bien-être, onctions aromatiques…), les techniques réflexe (podoréflexologie, réflexologie auriculaire, méthode de Knapp…), les techniques respiratoires (différentes respirations empruntées notamment au yoga, ionisation, bol d'air Jacquier…), l'utilisation des plantes (phytologie et aromatologie), les techniques énergétiques (aimants…) et les techniques vibratoires (couleurs, rayonnements solaires, musique…).

A- Nutriments et SI

1. Les calories

Dans l'imaginaire collectif, la nourriture est étroitement liée aux défenses immunitaires. Nos parents ou grands-parents évaluaient parfois notre état de santé au nombre de kilos : plus on pèse lourd, plus on est armé contre les maladies (Bottaccioli 2006).

En réalité, cette conviction bien enracinée vient d'époques où la nourriture était rare et la malnutrition fréquente. Une situation tragique qui concerne aujourd'hui une bonne partie des pays pauvres et qui affaiblit indubitablement le SI. **Dans ces pays, les graves restrictions caloriques auxquelles sont surtout soumis les enfants produisent un déficit de la réponse immunitaire de type Th1**. Cela explique la particulière virulence avec laquelle se manifestent les maladies d'origine virale comme la rougeole qui, bien souvent, peuvent être facilement combattues en administrant des vitamines et des minéraux (principalement la vitamine A et le zinc), ce dont manque cruellement l'alimentation des plus démunis des pays pauvres (Bottaccioli 2006).

Toute différente est notre situation, dans les pays occidentaux, caractérisée par une forte augmentation, à tous les âges, du surpoids et de l'obésité. **Ces kilos en trop ont des répercussions sur le SI. Ils rendent notamment les cellules moins réactives, en premier lieu les lymphocytes et les neutrophiles** (Bottaccioli 2006).

De plus, l'excès de cholestérol et de triglycérides qui accompagnent souvent les plats hypercaloriques « engorge » les voies lymphatiques, rendant plus difficile la circulation des lymphocytes et ralentissant par conséquent la réactivité du système (Bottaccioli 2006).

Des études, menées tant sur des rats que sur l'homme ont démontré **qu'une certaine restriction calorique non seulement favorisait une bonne réponse immunitaire contre les virus et bactéries, mais semblait également protéger contre l'auto-immunité** (Bottaccioli 2006).

2. Les sucres

On a calculé que **des quantités, même peu excessives (75g/j) en particulier de sucres simples (fructose, glucose, saccharose), déprime l'immunité**, peut-être parce que ces sucres font obstacle à l'entrée de la vitamine C à l'intérieur des cellules immunitaires (Bottaccioli 2006).

Cette **compétition entre sucre et vitamine C** est bien établie en ce qui concerne le cerveau : dans la mesure où la vitamine C et les sucres utilisent le même système de transport pour entrer dans les neurones, un excès de sucre inhibe le passage de la vitamine C à travers la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau. Il en résulte qu'un régime riche en sucre appauvrit les neurones en vitamine C. Selon toute probabilité, le même mécanisme vaut également pour les cellules immunitaires qui se retrouvent en carence de vitamine C en présence d'un régime riche en sucres simples (Bottaccioli 2006).

Cependant, le glucose reste une molécule énergétique indispensable au bon fonctionnement des cellules du SI, notamment pour leurs activités prolifératives, de biosynthèse et sécrétoires (Wolowczuk *et al.* 2008). Ainsi, autant la protéine de transport majeure du glucose (GLUT) que les récepteurs à l'insuline sont exprimés à la surface des cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles, LB et LT). C'est la régulation de ces protéines membranaires qui diffèrent selon le type de cellules. Par exemple, les LB et LT activés présentent des transporteurs GLUT à forte affinité pour le glucose, leur permettant ainsi un approvisionnement suffisant même dans des régions appauvries en glucose (Wolowczuk *et al.* 2008).

C'est donc l'excès de ce composé, tel qu'on l'observe souvent dans le régime occidental industrialisé, qui participe profondément à l'altération des réponses immunitaires innées et adaptatives (Wolowczuk *et al.* 2008). L'excès de sucre (et de graisses) mène en effet à des situations de surpoids et d'obésité. Or **les macrophages de ces « tissus adipeux obèses » montrent une fonctionnalité altérée, avec notamment une moindre capacité de phagocytose**. Plus généralement, les études épidémiologiques rapportent une sensibilité accrue aux infections chez les sujets obèses

(Wolowczuk *et al.* 2008). **L'obésité se caractérise également par un déséquilibre des cytokines aboutissant à une inflammation bas-grade systémique** ; les cytokines inflammatoires (IL-6, IL-1 et TNF-α) provenant principalement des macrophages activés infiltrés dans le tissu adipeux.

Le contrôle du glucose et des lipides sont liés : les sujets obèses développent une résistance à l'insuline puis un diabète, situation dans laquelle l'hyperglycémie chronique altère le fonctionnement des LT en inhibant leur capacité à produire des IL-2 et à proliférer (Wolowczuk *et al.* 2008). De plus, l'obésité est associée à des **modifications de la composition du microbiote intestinal**, modifications qui influencent, via la fermentation microbienne, l'absorption intestinale des monosaccharides et des acides gras à chaine courte, et donc leur conversion en lipides plus complexes dans le foie et leur dépôt dans les adipocytes (Wolowczuk *et al.* 2008).

3. Les protéines et acides aminés

Dans le cas de protéines, il n'est pas vrai non plus que les beefsteaks renforcent le SI. Au contraire, **des études expérimentales indiquent qu'une restriction protéique modérée semble en mesure d'augmenter la réponse immunitaire en favorisant son déplacement vers le circuit Th1**, protégeant par conséquent des infections virales (Bottaccioli 2006).

Mais dans le cas des calories, il y a certainement une limite, un **seuil quantitatif sous-lequel le positif se change en négatif**. Nous savons en fait qu'une sévère restriction protéique induit un déficit immunitaire généralisé (Bottaccioli 2006). En effet, **le fonctionnement des LB et LT ainsi que les fonctions de l'immunité innée sont fortement corrélés au statut nutritionnel en protéines**, et d'autant plus chez les personnes âgées souvent carencées (Wichers 2009).

Parmi les produits de la digestion des protéines, deux acides aminés (AA) se retrouvent au centre des études d'immunologie nutritionnelle : l'arginine et la glutamine.

L'arginine joue un rôle important dans le cycle de l'urée, *i.e.* dans le travail d'élimination des toxines exercé par le foie (Bottaccioli 2006). Elle fonctionne comme précurseur de la synthèse de l'oxyde nitrique qui est fondamental pour l'activité des cellules NK. Elle a une fonction de **stimulus dans la synthèse des hormones de l'hypophyse, du pancréas et des surrénales**, **promeut le développement des LT, la croissance et l'intégrité du thymus**. Sa carence conduit donc logiquement à un déficit immunitaire. C'est pour cette raison qu'en cas de grave infection généralisée (septicémie), il peut être très important de l'administrer à doses pharmacologiques. Il peut également être utile de la prescrire en cas d'infection chronique (Bottaccioli 2006).

La **glutamine** est un AA aux fonctions variées et primordiales. Elle est d'abord le plus important **système circulatoire pour le transport de l'azote** dérivant des AA. Puisqu'elle dérive de l'union entre acide glutaminique et ammoniac, elle est essentielle pour **réguler la concentration d'ammoniac**, fortement toxique dans le sang. L'ammoniac présent dans la glutamine est ensuite utilisé par le rein pour former l'ion ammonium qui constitue pour cet organe le principal instrument dont il dispose pour réduire et donc **régler l'équilibre acide/base** (Bottaccioli 2006).

La glutamine représente une importante **source énergétique pour les lymphocytes et les macrophages**, toute carence produisant un affaiblissement de la réponse immunitaire. Elle se trouve stockée dans les muscles et les os d'où, en cas d'inflammation, elle est rappelée vers le foie, causant par conséquent asthénie et douleurs musculaires (Bottaccioli 2006).

Elle joue enfin un rôle important dans le SI en **stimulant la synthèse d'IgA sécrétoire et en garantissant l'intégrité de la muqueuse intestinale** (Bottaccioli 2006).

Quelques études validées, réalisées sur des personnes en état de grande faiblesse (cachexie) post-chirurgicale, démontrent l'utilité d'un supplément, aussi bien en arginine (Marik & Flemmer 2012) qu'en glutamine (Grimble 2001, Kim 2011).

En ce qui concerne la cachexie liée aux tumeurs, il existe quelques controverses puisque, dit-on, tant la glutamine que l'arginine pourrait stimuler la croissance néoplasique. D'après S.F. Abcouwer (cité dans Bottaccioli 2006), biochimiste au département d'oncologie générale du

Massachusetts General Hospital, en évaluant le pour et le contre « *on peut penser que les bénéfices d'une nutrition enrichie en glutamine quant à la préservation de la masse musculaire, la fonctionnalité du SI et à l'intégrité de la muqueuse intestinale, sont nettement supérieurs au risque d'une possible facilitation de la croissance tumorale* ».

4. Les graisses

On l'a vu plus haut, l'excès de cholestérol et de triglycérides rend plus difficile la circulation des lymphocytes et ralentit donc la réactivité du SI. Mais **la relation entre lipides alimentaires et fonctionnement immunitaire est complexe et multifactorielle**. Outre la sensibilité individuelle, liée à des facteurs génétiques, **les effets délétères des lipides dépendent très largement de la quantité et de la qualité des différents types de lipides consommés**. Classiquement, les acides gras saturés (AGS) sont considérés comme de « mauvais lipides » dans la mesure où il participe à l'accroissement du taux de cholestérol total, sont associés au processus inflammatoire et aux maladies cardiovasculaires (Wolowczuk *et al.* 2008).

A l'inverse, **d'autres matières grasses présentent un rôle positif** : ce sont les acides gras poly-insaturés (AGPI), parmi lesquels on trouve notamment les acides gras essentiels (AGE), que l'organisme ne sait fabriquer par lui-même. Ils sont divisés en deux grandes familles bien connues : **les omégas 6 et les omégas 3** (Bottaccioli 2006).

Outre la modulation des réponses immunitaires via les interactions avec les récepteurs TLR présents aussi bien sur les adipocytes que sur certaines cellules immunitaires (*cf.* partie sur le fonctionnement du SI), **les lipides apparaissent comme essentiels à la performance des cellules immunitaires à la fois comme molécules énergétiques et comme constituants de l'architecture membranaire** (Wolowczuk *et al.* 2008).

La membrane qui délimite chaque cellule, et donc également la cellule immunitaire, est en effet riche en phospholipides qui contiennent les formes prédominantes des deux familles d'AGPI : l'acide arachidonique (chef de fil des omégas 6) et l'acide éicosapentaénoïque (EPA, chef de fil des omégas 3). **Pour que la membrane cellulaire fonctionne bien et donc, avec elle, toute la cellule, il faut une forte présence de ces deux AGPI et dans une certaine proportion entre ces deux familles** (Bottaccioli 2006). **Les associations combinatoires des différents types de lipides créent une micro-hétérogénéité de la membrane cellulaire**, résultant en la formation de micro-domaines dont les différences de composition et d'organisation ont été associées à des signaux émis par les LT différents (Wolowczuk *et al.* 2008). De plus, **une implantation différente de ces micro-domaines a été observée entre les LT auxiliaires Th1 et les LT auxiliaires Th2, indiquant ainsi une régulation cruciale de la signalisation et de l'activation des LT, et donc de l'orientation Th1/Th2, par les lipides alimentaires** (Wolowczuk *et al.* 2008).

De plus, **un excès d'acide arachidonique stimule notablement la production de cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, TNF-α, et IL-6), précurseurs des prostaglandines PGE2, tandis qu'au contraire, **une surabondance relative d'EPA et de son dérivé le DHA joue un rôle anti-inflammatoire** notamment en diminuant l'activité transcriptionnelle des gènes pro-inflammatoires (Calder *et al.* 2009, Ellsworth-Bowers & Corwin 2012, Kiecolt-Glaser 2010). Par ailleurs, comme les omégas 3 et 6 partagent les mêmes transformations métaboliques (mêmes enzymes et cofacteurs enzymatiques), **ils entrent en compétition et plus que leur abondance, c'est le rapport relatif entre ces deux familles d'AGE (rapport omégas 6/omégas 3) qui est important** (Kiecolt-Glaser *et al.* 2007).

Or le meilleur moyen d'augmenter la quantité d'omégas 3 dans l'organisme est d'augmenter la consommation de poisson « bleu » et notamment la sardine ou l'anchois[1]. Il est aussi possible de complémenter à l'aide de gélules contenant ces huiles de poisson (Bottaccioli 2006).

[1] La traditionnelle huile de foie de morue apporte effectivement des omégas 3 et permet donc de réduire la production de substances inflammatoires mais, en même temps, elle réduit également la concentration en

A la lumière de ces connaissances, les acides gras omégas 3 sont même maintenant conseillés dans les formules immuno-nutritionnelles entérales administrées aux patients des services de chirurgie, afin de limiter les risques de réactions post-chirurgicales adverses (Grimble 2001, Marik & Flemmer 2012).

5. Les vitamines

Les nouvelles connaissances sur les mécanismes de fonctionnement du SI permettent des évaluations plus pertinentes du rôle joué par les vitamines dans l'organisation des défenses de l'organisme humain. Ainsi, **sur la base des connaissances actuelles, les vitamines B12, A, E et C stimulent le circuit Th1** (Bottaccioli 2006).

La vitamine B12

On sait depuis longtemps **qu'une carence en vitamines du complexe B, surtout en B6, B2, B1 et en B12 provoque des altérations significatives des principaux paramètres immunitaires** sans qu'il soit toutefois possible de parvenir à des conclusions univoques et thérapeutiquement significatives.

Des recherches récentes portant sur la vitamine B12 ont commencé à combler ces lacunes. Une étude portant sur un groupe de patients accusant **un déficit de B12 dû à une anémie a montré une réduction du nombre de LT8 (LT cytotoxique) et de l'activité des cellules NK**. Chez ces mêmes patients, après une supplémentation adéquate en vitamine B12, le nombre et l'activité des LT8 et des cellules NK augmentèrent. **La B12 pourrait ainsi jouer un rôle important dans la modulation de l'immunité cellulaire** (Tamura *et al.* 1999).

Or **des carences plus ou moins graves en vitamines principales du groupe B sont plus répandues qu'on ne pourrait le croire**. Par exemple, des enquêtes épidémiologiques françaises récentes ont montré que plus de 40% de la population, avec des pics à 60% parmi les femmes, ne reçoit pas avec la nourriture les quantités adéquates de vitamine B9. On signale également dans la littérature médicale internationale la multiplication de cas de personnes âgées présentant de graves troubles confusionnels, qui sont rapidement corrigés par une administration adéquate de vitamine B12[1] (Bottaccioli 2006). Enfin, un **régime végétalien strict** (sans viande ni poisson, mais également sans œufs ni produits laitiers) peut provoquer, environ deux ans après son début, une carence en vitamine B12 (Bottaccioli 2006). Il est donc **indispensable de supplémenter les personnes suivant ce régime alimentaire**.

La vitamine A et le rôle des muqueuses

Outre les problèmes de vision grave pouvant aller jusqu'à la cécité par fort déficit en vitamine A (problème nutritionnel sérieux pour les enfants du Sud-est asiatique et de différentes régions d'Afrique et d'Amérique du Sud), **le déficit en vitamine A prédispose à une plus grande vulnérabilité aux infections, en particulier virales** (Bottaccioli 2006).

Cette vulnérabilité accrue aux infections semble **due aux modifications pathologiques induites dans les cellules qui constituent les muqueuses**. Les cellules épithéliales déficientes en vitamine A

---

vitamine E aussi bien dans le sang que dans les cellules immunitaires de la rate. On lui préfèrera donc l'huile de sardine qui ne présente pas cet inconvénient (Bottaccioli 2006).

[1] Pourquoi les personnes âgées constituent-elles une population plus à risque ? Soit parce que souvent le niveau qualitatif de leur nutrition diminue (en raison de problèmes économiques, de difficultés familiales, de séjour en maison de repos et du manque d'envie de préparer des repas équilibrés), soit parce que leur estomac produit moins d'acide chlorhydrique, essentiel pour amorcer le processus complexe d'extraction de la vitamine B12 de la nourriture. En outre, pour pouvoir être métabolisée et absorbée au niveau intestinal, la vitamine B12 a besoin de l'action d'une substance appelée « facteur intrinsèque » relâché par les cellules de la muqueuse de l'estomac. Par conséquent, en cas de faible production d'acide chlorhydrique dans l'estomac ou en cas de gastrite grave ayant provoquée une atrophie de la muqueuse gastrique, il peut se produire une anomalie dans l'émission du facteur intrinsèque et donc une diminution de l'absorption de la vitamine B12. Et selon de récentes estimations, 30% des personnes âgées souffrent d'atrophie de la muqueuse gastrique ! (Bottaccioli 2006)

produisent une moindre quantité de mucopolysaccharides (constituants fondamentaux du mucus) qui se voient remplacer par une production accrue de kératine. Cela **endommage le fonctionnement normal du SI associé aux muqueuses** qui représente la partie la plus importante du SI humain. D'où un **affaiblissement général des défenses immunitaires** (Bottaccioli 2006).

Un déficit en vitamine A présente également **d'autres conséquences immunitaires importantes** puisqu'il augmente le nombre de neutrophiles dans la rate, dans la circulation sanguine périphérique et dans la moelle osseuse tout en réduisant le nombre de monocytes dans la rate et la moelle osseuse. Il compromet aussi la capacité des macrophages et des neutrophiles à migrer vers les sites d'infection, à la phagocytose et à la destruction des bactéries et réduit le nombre et la cytotoxicité des cellules NK (Duriancik *et al.* 2010). Il semblerait également que **la vitamine A joue un rôle non négligeable dans la régulation des cellules présentatrices d'antigène**, et donc indirectement sur l'équilibre entre réponse immunitaire Th1 et Th2 (Duriancik *et al.* 2010).

Enfin, des études de plus en plus nombreuses indiquent qu'un déficit en vitamine A et en caroténoïdes induit une **augmentation de la prédisposition aux pathologies tumorales** (Bottaccioli 2006).

Si on exclut le foie des animaux, la plus importante source de vitamine A et de caroténoïdes provient du lait, des œufs, des fruits jaunes et des légumes jaunes et vert sombre. On sait que **la population de vastes zones des pays occidentaux a un régime alimentaire carencé, surtout en fruits et légumes et on sait également que la production intensive, la conservation, la commercialisation et la cuisson de ces fruits et légumes en appauvrissent notablement leur teneur en vitamines**. Des études menées aux USA ont ainsi montré que plus de la moitié de la population reçoit journellement une quantité de vitamine A inférieure ou égale aux deux tiers de la quantité recommandée (Bottaccioli 2006).

A cet état latent de déficit au niveau des populations viennent **s'ajouter les situations pathologiques transitoires des différents individus** (stress, maladies infectieuses et inflammatoires), ainsi que d'éventuels déficits personnels du métabolisme de la vitamine de la part de la paroi intestinale, ou de la capacité de stockage du foie résultant, par exemple, d'anomalies dans l'absorption des graisses (Bottaccioli 2006).

La vitamine E, un puissant immunostimulant

Le terme de vitamine E regroupe deux séries de substances actives : les tocotriénols et les tocophérols, ces derniers divisés en α, β, γ et δ. **Le tocophérol α est la substance qui a l'activité vitaminique antioxydante la plus puissante**. Chez un homme de 70 kg, on trouve distribués dans son tissu adipeux environ 3 g de vitamine E. Cette vitamine exerce à la fois une **action antioxydante et une action régulatrice importante au niveau de la membrane cellulaire** (Calder *et al.* 2009), puisque la concentration de tocophérol α est un facteur crucial pour l'activation du complexe protéine-kinase C[1]. Cela pourrait d'ailleurs être la base de la **possible activité anticancéreuse de cette vitamine** (Bottaccioli 2006).

Le rapport entre polluants atmosphériques, vitamine E et réponse immunitaire est remarquable. Des études sur l'animal ont montré que **la vitamine E est rappelée dans les poumons pour protéger les tissus attaqués par les polluants atmosphériques**. En effet, des substances comme l'ozone, même en petite quantité, sont en mesure de déclencher une réaction oxydante en chaîne qui implique les AGPI des membranes. Les effets sur le SI sont de réduire la capacité bactéricide, surtout celle des macrophages présents dans les alvéoles pulmonaires (Bottaccioli 2006).

[1] La protéine kinase C est une enzyme intracellulaire impliquée dans différentes fonctions physiologiques de la cellule comme les phénomènes d'apoptose, l'activation des plaquettes, la conformation de l'actine dans le cytosquelette, la modulation de l'activité des canaux ioniques ou la sécrétion et la prolifération cellulaire. (http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/etude-de-la-reaction-inflammatoire-partie-1_204/c3/221/p4/).

Une série d'études sur l'animal a démontré qu'une supplémentation en vitamine E augmentait la réponse immunitaire.

Des études tant sur des enfants nés avant terme et présentant une carence en vitamine E que sur des personnes âgées mettent en évidence un **lien entre carence en vitamine et affaiblissement de l'activité immunitaire**. Une autre étude a démontré que 4 mois de supplémentation de doses variables de vitamine E (60, 200 ou 800 UI/j) produisaient une augmentation significative de l'activité à médiation cellulaire. Pour aucun de ces trois dosages il n'y eu d'effet secondaires et le meilleur dosage, du point de vue immunitaire, semble être celui de 200 UI/j (Meydani *et al.* 1998). Une autre étude menée sur des jeunes en bonne santé avec 400 mg de vitamine E par jour pendant six mois obtint des résultats analogues (Bottaccioli 2006).

Là encore, **les déficits dans la population occidentale ne sont pas anecdotiques** puisque des études américaines démontrent que plus de 40% des personnes âgées, hommes et femmes, ont un apport journalier de vitamine E nettement inférieur à la quantité journalière recommandée (Bottaccioli 2006).

La vitamine C, contre les infections

De nombreux problèmes immunitaires sont associés à une carence en vitamine C et des études portant sur différents groupes de population d'âge divers ont démontré la capacité d'une supplémentation de cette vitamine à augmenter la puissance de divers paramètres immunitaires relatifs tant à la réponse à médiation cellulaire qu'à celle par les anticorps (Bottaccioli 2006).

Si plusieurs études ne confirment pas que cette vitamine est capable de réduire la fréquence des rhumes, il n'en demeure pas moins que ces mêmes études démontrèrent la capacité de la vitamine C à **réduire l'intensité et la durée de cet ennuyeux trouble hivernal** (Bottaccioli 2006).

La vitamine D

La forme active de la vitamine 1,25(OH)2D3 (1,25-dihydroxy-vitamine D3) est le résultat d'un processus complexe de transformation qui à partir du 7-déhydrocholestérol de la peau sous l'irradiation de la lumière solaire, arrive jusqu'au foie sous la forme de 25-hydroxy-vitamine D3, puis au rein avec formation du composé plus actif. La quantité de vitamine D fournie par le régime alimentaire est modeste si l'on compare à la quantité de vitamines qui se forme et se stocke sous l'influence des rayons ultraviolets de la lumière solaire (Bottaccioli 2006).

Des études récentes ont montré que **cette vitamine est capable de stimuler le jeu des cytokines typique de la réponse Th2 : TGF-β et IL-4 tout en étant capable de supprimer la production du profil cytokinique adverse (TNF-α et interféron γ).** Cette vitamine pourrait donc fonctionner comme **« aiguilleur » de la réponse immunitaire d'un type Th1 à un type Th2** (Bottaccioli 2006, Ellsworth-Bowers & Corwin 2012).

Des essais réalisés au cours d'expériences sur le modèle animal de **la sclérose multiple** ont montré que tant l'administration parentérale qu'une supplémentation de vitamine D dans l'alimentation était en mesure d'en réduire notablement la symptomatologie. Des résultats similaires ont été obtenus pour d'autres **maladies auto-immunes** comme **l'arthrite rhumatoïde** provoquée expérimentalement, le **diabète de type I** (Bottaccioli 2006) ou les **pathologies inflammatoires de l'intestin** (Cantorna *et al.* 2004). Ces résultats sont d'autant plus positifs que la concentration sanguine en calcium est élevée, **le statut calcique du sujet déterminant l'effet de la vitamine D sur l'immunité** (Cantorna *et al.* 2004).

La vitamine D interagit également avec l'axe HHS, et particulièrement sur l'action des glucocorticoïdes sur les cellules de l'hippocampe, diminuant significativement leur apoptose (Ellsworth-Bowers & Corwin 2012).

Il est ainsi possible que dans un futur proche, l'utilisation de vitamine D et de substances semblables puisse améliorer notre capacité à contrer les mécanismes auto-immuns et inflammatoires en général (Bottaccioli 2006).

6. Les minéraux

Les minéraux apportent eux-aussi d'une manière importante leur contribution au bon fonctionnement du SI. Parmi eux, **le zinc (Zn) et le sélénium (Se) ont retenu depuis longtemps l'intérêt des immunologues** mais également des cliniciens qui entrevoient là d'utiles applications thérapeutiques (Bottaccioli 2006).

Le sélénium

Le Se est en mesure d'augmenter la réponse anticorps et, dans le même temps, d'exercer un rôle anti-inflammatoire précieux puisque, d'une part il stimule la synthèse du **glutathion peroxydase**, l'enzyme antioxydante la plus importante de nos cellules et que, d'autre part, il **réduit l'agrégation des plaquettes**, toujours présente lors d'une inflammation (Bottaccioli 2006), d'où son **intérêt dans les maladies cardiaques** en raison justement de cette action antioxydante et anti-agrégante (Bottaccioli 2006).

En outre, une étude a démontré que **la supplémentation en Se que l'on utilise habituellement (200 µg/j) était capable de réduire l'incidence du cancer sur divers organes** : poumons, appareil gastro-intestinal et prostate (Bottaccioli 2006).

L'importance immunitaire du Se est également clairement démontrée par le fait que les personnes infectées par le virus du sida ont un pronostic plus pessimiste lorsqu'ils ont des taux plus bas de Se dans le sang (Bottaccioli 2006). En effet, **le Se contribue à l'immunité cellulaire en stimulant la production clonale de LT et en potentialisant l'action des cellules NK** (Ellsworth-Bowers & Corwin 2012).

Le zinc

Le Zn, quant à lui, a passionné les chercheurs par sa capacité à remplir, selon les doses, des fonctions opposées de stimulation ou d'inhibition du SI. On a constaté, en effet, que **des concentrations en Zn dans le sang de peu supérieures à la normale ont un effet immunostimulant, surtout pour la réponse Th1**, tandis que **des concentrations de huit fois supérieures à la normale ont pour effet de faire pencher la balance vers le plateau Th2** (Bottaccioli 2006). **Le Zn, selon sa teneur, modifie donc la sécrétion relative des cytokines pro- et anti-inflammatoires** (Ellsworth-Bowers & Corwin 2012).

Il s'ensuit que le Zn se présente comme un **puissant immuno-modulateur naturel**, ce qui lui confère de nombreuses possibilités cliniques. Cela moyennant une précaution importante : si c'est la dose qui fait la différence et si l'on veut utiliser le Zn pour se protéger des troubles hivernaux et en premier lieu la grippe et autre maladie virale, la dose journalière ne doit pas excéder 25 à 35 mg sur une période qui ne doit pas dépasser 2 à 3 semaines. Des doses supérieures ou une période plus longue peuvent produire l'effet inverse ! (Bottaccioli 2006).

En guise de synthèse sur l'action des nutriments sur le SI, le **Tableau 10** résume les effets de quelques nutriments sur certains marqueurs immunitaires et certaines pathologies humaines tandis que la **Figure 20** montre, conceptuellement, comment les nutriments agissent de manière anti-inflammatoire.

Tableau 10. Résumé des effets des AGPI omégas 3, vitamines antioxydantes (A, C et E) et des pré- et probiotiques sur les marqueurs du SI et certaines pathologies humaines (d'après Calder *et al.* 2009).

Effet sur	**AGPI Ω3**	**Vitamines antioxydantes**	**Pré et probiotiques**
Barrière épithéliale	?	?	Oui
Fonctionnement cellulaire			
Equilibre Th1/Th2	Oui	Oui	Oui
Fonctionnement LT	Oui	Oui	Oui
Fonctionnement cellules NK	?	?	Oui
Fonctionnement des cellules dendritiques	Oui	Oui	Oui
Fonctionnement des macrophages	Oui	Oui	Oui
Recrutement cellulaire			
Expression des molécules d'adhésion	Oui	Oui	?
Production chémokines	Oui	Oui	?
Production de médiateurs inflammatoires			
Cytokines inflammatoires	Oui	Oui	Oui
Acide arachidonique et dérivés	Oui	Oui	?
Facteurs de transcription pro-inflammatoires	Oui	Oui, la plupart	Oui, certains
Pathologies humaines			
Maladie de Crohn	?Oui	?	Oui
Colite ulcérative	?Oui	?	Oui
Asthme	?Oui	?Oui	?
Eczéma	?Oui	?	Oui
Psoriasis	Oui	?	?
Arthrite rhumatoïde	Oui	?	?
Athérosclérose	Oui	?Oui	?

Oui indique que l'effet a été démontré ; ?Oui indique que des conditions cliniques ont montré un effet mais que les données sont insuffisantes pour conclure ; ? indique l'absence de données.

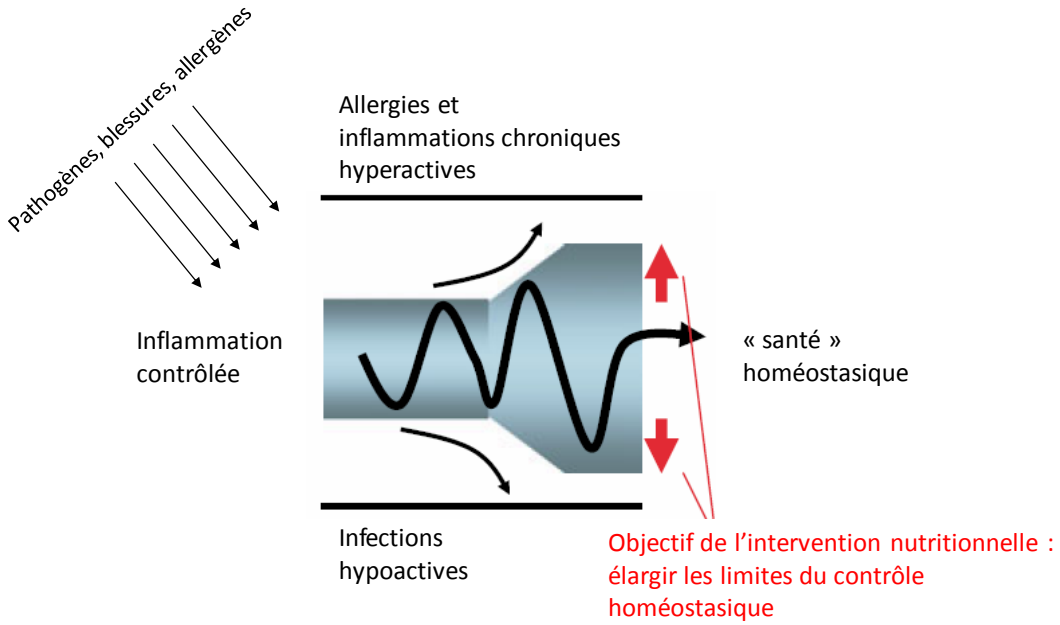


Figure 20 – Concept du mode d'action anti-inflammatoire des nutriments (d'après Calder *et al.* 2009).

En renforçant les moyens régulateurs contrôlant les réponses inflammatoires, la nutrition peut contribuer à la robustesse du contrôle homéostasique et peut aider à réduire le risque que des réponses inflammatoires aigues persistent et évoluent en réponses inflammatoires chroniques incontrôlées. La nutrition peut ainsi aider à élargir les limites à l'intérieur desquelles les réponses inflammatoires répondent avec succès aux risques résultant de l'exposition aux pathogènes, allergènes, toxines et blessures tissulaires, etc. sans entrer dans la spirale des réponses inflammatoires chroniques dégénératives.

B- Régimes alimentaires et SI

1. Régime alimentaire et inflammation

Globalement, un régime alimentaire qui favorise l'inflammation chronique et donc potentiellement la plupart des pathologies dites de civilisation (maladies cardiovasculaires, cancers, diabètes, qui ensemble représentent plus de 70% des décès aux USA), **est riche en glucides et sucres raffinés, acides gras trans et saturés, et faible en acides gras omégas 3, en antioxydants naturels et en fibres issus des fruits, des légumes et des céréales complètes** (Kiecolt-Glaser 2010). Par exemple, les femmes ayant participé à « l'étude sur la santé des infirmières » (Nurth Health Study) et qui consommaient un **régime alimentaire « occidentalisé »** (riches en viande rouge transformée industriellement, en desserts et sucreries, en frites et en céréales raffinées) présentaient des **niveaux plus élevés en marqueurs inflammatoires tels que les CRP ou l'IL-6** que les femmes suivant une alimentation « prudente » riche en fruits, légumes, poisson, volaille et céréales complètes (Lopez-Garcia *et al.* 2004). Cette même étude **relie également clairement inflammation et consommation d'acides gras trans** (Lopez-Garcia *et al.* 2005).

La contribution des fruits et légumes à un régime anti-inflammatoire tient fondamentalement à leurs propriétés antioxydantes. Les oxydants tels que le radical superoxyde ou le peroxyde d'hydrogène produits lors du métabolisme alimentaire peuvent en effet activer la production de molécules pro-inflammatoires. Une consommation importante de fruits et légumes s'oppose à cet effet et résulte en un stress oxydatif et une inflammation moindres (Calder *et al.* 2009).

La consommation de céréales complètes est plus saine que celle de céréales raffinées car **le processus de raffinage (passage des céréales complètes aux céréales blanches) élimine la plupart des fibres, vitamines, minéraux, phyto-nutriments et acides gras essentiels**.

Les glucides et sucres raffinés peuvent également rapidement modifier les taux sanguins d'insuline et de glucose, et une hyperglycémie postprandiale peut largement accroitre la production de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires (Esposito *et al.* 2002).

Et quand le stress s'en mêle…

A la lumière des chapitres précédents, et notamment de l'influence du stress chronique sur l'inflammation et le SI, il n'est pas étonnant que de nombreuses études comportementales aient également montré que **des évènements stressants et la dépression peuvent aussi activer des processus inflammatoires** (Glaser & Kiecolt-Glaser 2005, Howren *et al.* 2009). De plus, **la dépression et le stress modifient des comportements qui eux aussi peuvent jouer sur la santé et l'inflammation** tel qu'un sommeil perturbé, capable d'activer la production d'IL-6.

Si les contributions respectives du régime alimentaire et du stress/dépression sur l'inflammation étaient simplement additives, elles seraient déjà importantes. Or plusieurs interactions peuvent également être relevées, augmentant d'autant plus leurs influences sur le SI Kiecolt-Glaser 2010) :

- **Le stress modifie les choix alimentaires** (les études épidémiologiques montrent qu'une dépression ou que des évènements stressants motivent des **choix alimentaires moins sains**, particulièrement chez les femmes, Adam & Epel 2007, Mikolajczyk *et al.* 2009),
- **Le stress favorise des réponses métaboliques mal-adaptées à des repas trop riches** (Steptoe & Brydon 2005),
- **Le régime alimentaire peut lui-même modifier l'humeur** (relation inverse entre la consommation annuelle de poissons et la dépression par exemple, Li *et al.* 2011, y compris pour la dépression du post-partum, Ellsworth-Bowers & Corwin 2012) **ainsi que les réponses pro-inflammatoires aux stressors** (voire l'équilibre omégas 6/omégas 3 par exemple)…

De plus, comme le nerf vague (ou nerf X du SN parasympathique) innerve les tissus impliqués dans la digestion, l'absorption et le métabolisme des nutriments, une activation vagale ou parasympathique peut directement et profondément influer sur le métabolisme alimentaire et donc sur l'inflammation. A l'inverse, **aussi bien la dépression que le stress présentent des effets négatifs bien documentés sur l'activation parasympathique, révélant là encore un autre lien entre émotions négatives et inflammation postprandiale** (Kiecolt-Glaser 2010).

En résumé, **le cerveau et l'intestin maintiennent un dialogue vigoureux et constant** (**Figure 21**).

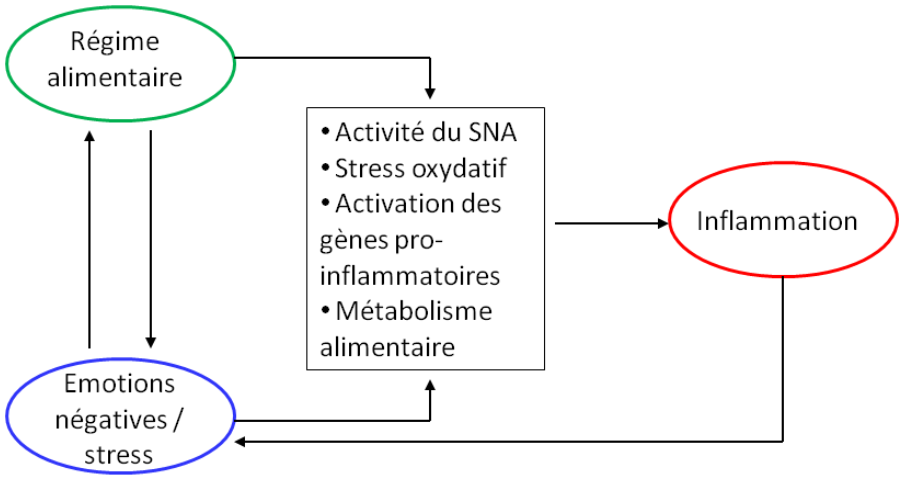


Figure 21 – Relations multidirectionnelles entre stress, régime alimentaire et inflammation (d'après Kiecolt-Glaser 2010).

2. Régime alimentaire et maladies auto-immunes

Bien que les maladies auto-immunes aient une composante génétique (intervention notamment du système HLA) ce qui expliquerait que certaines maladies aient un caractère familial, **les virus, les toxiques, les médicaments et bien sûr des aliments peuvent mimer des antigènes du soi et activer la réponse immunitaire** (Souccar 2013).

Face à une maladie auto-immune, beaucoup de médecins ne se préoccupent pas de considérations diététiques, soit parce qu'ils ne sont pas informés, soit parce qu'ils n'y croient pas. Ils cherchent avant tout, au moyen de corticoïdes et d'antimitotiques, à réduire l'activité du SI avec des médicaments. Ces derniers ont cependant des effets indésirables parfois sérieux, et **les médecins qui n'utilisent pas le levier de l'alimentation n'ont finalement pas beaucoup d'options efficaces et sûres à leur disposition pour améliorer la vie des malades ou enrayer l'auto-immunité** (Souccar 2013).

L'immunologue montpelliérain Jean Seignalet est à l'origine d'un traitement diététique de l'auto-immunité qui porte son nom.

C'est la **maladie cœliaque** qui a mis le Dr Seignalet sur la piste du gluten. Dans cette maladie auto-immune, **le gluten est à l'origine de lésions qui endommagent la paroi de l'intestin grêle**. Le patient produit des anticorps dirigés contre tout ou partie de la chaine de protéines qui constitue le gluten, en particulier la gliadine. Ces anticorps déclenchent une réaction inflammatoire qui fait se recroqueviller les villosités intestinales. Les entérocytes ne sont alors plus renouvelés et les nutriments non assimilés et évacués dans les selles. Lorsque **l'intestin** ne joue plus son rôle d'assimilation sélective comme ici, il **devient perméable et laisse passer des fragments de protéines dans la circulation sanguine** (Souccar 2013). En effet, si ce matériel étranger est capté par des cellules présentatrices de l'antigène, comme les cellules dendritiques, **il s'ensuit l'activation d'une réponse de type Th2 et la libération de TNF-α et d'interféron-γ pro-inflammatoires, des signaux qui indiquent aux entérocytes d'augmenter le flux d'éléments provenant de la lumière intestinale à travers les jonctions serrées, amplifiant ainsi le cycle inflammatoire !** (Turner 2009). La réponse immunitaire et l'auto-immunité sont alors activées.

Cette **perméabilité intestinale anormale**, soupçonnée par Jean Seignalet il y a plusieurs décennies, est aujourd'hui **reconnue par la recherche la plus récente**. **Elle est retrouvée dans la plupart des maladies auto-immunes**, à commencer par le diabète de type I, la sclérose multiple, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, et les maladies inflammatoires de l'intestin telles la maladie de Crohn ou la colite ulcérative (Arrieta *et al.* 2006, Rapin & Wiernsperger 2010, Turner 2009). Elle a même été **constatée dans l'asthme et pose aujourd'hui question quant à l'autisme régressif** (White 2003).

La perméabilité intestinale est exacerbée par tous les stress, qu'il s'agisse de stress provoqués par des médicaments (en particulier la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens), de stress psychologiques ou de stress physiologiques (comme lors de la pratique d'exercices physiques intenses) (Konturek *et al.* 2011, Souccar 2013).

Le régime Seignalet

Il consiste à :

- **Supprimer le gluten** (protéines du blé, de l'orge, du seigle, de l'avoine et dans une moindre mesure du maïs).

- **Supprimer les laitages** (tous et pas uniquement les laitages de vache), car les expériences montrent que la **caséine** des laitages franchit facilement la barrière sélective intestinale et qu'elle est alors **capable de déclencher des réactions d'auto-immunité**. Les taux d'anticorps dirigés contre la caséine sont ainsi plus élevés dans le diabète I, les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque et même l'eczéma.[1] L'autre protéine du lait, le **lactosérum**, est **lui aussi à l'origine d'auto-anticorps**. Le lait de vache contient également de **l'insuline bovine**, très proche dans sa structure de l'insuline humaine, une proximité architecturale qui pourrait être **à l'origine d'une réaction immunitaire croisée et conduire au diabète I** (Souccar 2013).

- **Consommer des graisses équilibrées du point de vue des acides gras omégas 3 et omégas 6**, par exemple l'huile de colza de première pression à froid (*cf.* partie sur les graisses ci-dessus et leur influence sur l'inflammation et le SI),

- **Privilégier le cru et les cuissons douces** (bain-marie, à l'étouffée, à la vapeur). Les cuissons, en particulier à température élevée (four, poêle…) et la transformation industrielle des aliments

[1] Une étude européenne en cours (TRIGR), qui court jusqu'en 2017, a pour but de déterminer si le lait de vache joue, comme on le pense, un rôle dans le diabète de type I. L'étude porte sur 5600 enfants à risque qui ont reçu (en plus de l'allaitement) soit un lait artificiel classique, soit une formule hautement hydrolysée (dans laquelle les protéines de lait sont fragmentées en unités plus petites, donc moins susceptibles de déclencher une réaction immunitaire) (Souccar 2013). Une étude pilote issue de TRIGR a conclu qu'une telle formule divise par deux le risque de diabète de type I, ce qui suggère nettement une responsabilité particulière des protéines de lait de vache dans cette maladie – et vraisemblablement d'autres maladies auto-immunes très répandues dans les pays gros consommateurs de lait de vache, comme la sclérose multiple (Knip *et al.* 2010).

conduisent souvent à la glycation des protéines et lipides, processus chimique qui résulte également en l'augmentation de la perméabilité intestinale (Rapin & Wiernsperger 2010),

- **Utiliser des compléments alimentaires de vitamines, de minéraux** (*cf.* l'influence de ces nutriments sur le SI ci-dessus) et des **probiotiques** (Calder *et al.* 2009, Ulluwishewa *et al.* 2011).

Enfin pour reprendre les propos de T. Souccar (2013) : « ***ce régime a été décrié par le corps médical, et continue de l'être, sous le prétexte qu'il existe peu de preuves de son efficacité****, et qu'un tel régime peut entrainer des carences. Il est vrai qu'on ne dispose encore que d'un petit nombre d'études, souvent sur un nombre limité de patients. Mais c'est parce que la recherche tourne le dos aux maladies auto-immunes elles-mêmes (moins de 3% du budget de la recherche médicale aux Etats-Unis), et plus encore à cette* ***approche diététique qui ne rapporte rien à l'industrie pharmaceutique****, mais gêne des intérêts économiques considérables (céréales, laitages).*

Pourtant, les travaux qui s'accumulent depuis vingt ans ont tendance à donner raison à Jean Seignalet. Il serait fastidieux de citer ici toutes les études menées avec un régime sans gluten et/ou sans laitages, mais on peut retenir que ***leurs résultats sont extrêmement encourageants pour les patients****. Quant au risque de carence auquel conduirait ce type de régime, il s'agit à mon sens d'un prétexte pour déconsidérer cette voie thérapeutique et décourager les patients.* »

C- A propos de la qualité sanitaire des aliments

On a regardé, jusqu'à présent avec méfiance, les **pesticides** à cause de leur pouvoir toxique élevé et parce qu'on suspectait, à juste titre, qu'ils puissent augmenter les risques de cancer. En revanche, **peu de gens ont cherché à analyser les influences, plus subtiles, que ces poisons ingérés avec la nourriture et l'eau polluée peuvent avoir sur notre SI**. Aujourd'hui, outre l'attention portée sur les perturbations endocriniennes, les scientifiques se penchent également sur la relation pesticides-immunité : une relation qui s'annonce très périlleuse (Bottaccioli 2006).

Un certain nombre d'études qui se sont succédé depuis une trentaine d'années ont fait apparaitre d'une manière très nette que **les pesticides étaient de puissants perturbateurs du SI** : certains sont en mesure de le stimuler d'une manière excessive, d'autres de le déprimer, d'autres encore d'en modifier l'assise interne ; en un mot de le déséquilibrer.

Les perturbations plus ou moins légères que les pesticides peuvent créer sont au nombre de trois :

Les allergies

Les pesticides sont des composés chimiques très réactifs et la muqueuse intestinale est extrêmement riche en mastocytes (abondants également dans la muqueuse des bronches) **responsables de la réponse allergique**. Or il existe déjà des preuves expérimentales d'une **surproduction des anticorps de l'allergie (les IgE) contre un pesticide très connu**, le *malathion*[1]. Par conséquent, non seulement il n'est pas exclu mais il est même très probable que **l'air pollué des villes ajoute ses propres effets à l'action allergisante des pesticides** accompagnants la nourriture produite par l'agriculture conventionnelle (Bottaccioli 2006). **Le stimulus allergique aurait donc un double point d'entrée, le système respiratoire et le système intestinal, et une voie unique, celle de l'hyper-activation du SI des muqueuses** (Bottaccioli 2006).

Tout cela est très plausible, tout comme il est probable que les effets négatifs majeurs (de l'asthme aux rhinites en passant par l'urticaire pour ne citer que les maladies allergiques les plus

[1] Le malathion est un composé organophosphoré parasympathomimétique qui se fixe irréversiblement à la cholinestérase. Le malathion est un insecticide, neurotoxique. Si sa toxicité humaine est relativement basse, le produit de décomposition du malathion, le malaoxon est très toxique. L'utilisation du malathion est interdite en France depuis le 1er décembre 2008 seulement.

communes) se fassent ressentir sur ceux qui possèdent un SI déficient ou immature comme celui des enfants (Bottaccioli 2006).

Les maladies auto-immunes

Quelques chercheurs suspectent les pesticides de pouvoir déséquilibrer le SI au point d'induire les mécanismes d'auto-agression. On a en effet constaté, dans certaines études, que **des personnes exposées à des pesticides communs comme le *chlorpyriphos*[1]** utilisé banalement dans nos logements contre les fourmis et les cafards, présentent un **niveau d'auto-anticorps supérieur à la normale et que certaines d'entre elles ont développé des maladies auto-immunes comme le lupus** (Bottaccioli 2006).

Dans une autre étude, on a constaté **qu'un groupe de personnes exposé chez elles au *chlordane* et à l'*heptachlore*[2] présentait au moins une classe d'auto-anticorps dont parmi ceux qui attaquent la myéline (susceptibles donc de déclencher une sclérose multiple), le muscle lisse ou les cellules intestinales…** (Bottaccioli 2006).

Les maladies immunodépressives

Quelques années après l'accident de Seveso, un chercheur de l'Institut Supérieur de la Santé italien (M. Pocchiari) constata, dans la population exposée à la **contamination par la dioxine**, une augmentation significative des maladies infectieuses que l'on pouvait expliquer par **l'affaiblissement du SI surtout dans la production d'anticorps contre les virus et les bactéries** (Bottaccioli 2006).

Par la suite, une autre recherche étudia sur un groupe de femmes les effets d'un pesticide (*l'aldicarbe*) qui avait contaminé les eaux. Les analyses de sang montrèrent que **ce pesticide était en train de changer l'ordonnancement normal des cellules les plus importantes du SI, les LT** : un signe sans équivoque de dépression de l'immunité. On trouva également des **signes de dépression dans le sang des habitants du bassin des grands lacs nord-américains**. Cette population consommait en abondance truites et saumons pêchés dans des **eaux fortement polluées par les pesticides** (Bottaccioli 2006).

Même si les études portant sur les humains sont encore trop peu nombreuses pour conclure définitivement que les signes d'immunosuppression rencontrés puissent être rattachées à des maladies infectieuses ou tumorales, il n'en reste pas mois le fait que, ne serait-ce que par les nombreuses preuves expérimentales obtenues, **nombre de pesticides sont capables d'induire une immunosuppression**. Et une immunité déprimée expose l'organisme aux infections et aux tumeurs (Bottaccioli 2006).

Ainsi, l'hygiène alimentaire passe non seulement par l'attention apportée à la valeur nutritionnelle des aliments, *i.e.* leur teneur en divers vitamines, minéraux ou acides gras par exemple, mais aussi et surtout par leur qualité sanitaire. N'en déplaise à certains, seuls les aliments

---

[1] Le chlorpyriphos-éthyl est une substance active de produit phytosanitaire, qui présente un effet insecticide, et qui appartient à la famille chimique des organophosphorés. Il est toujours autorisé en France.

[2] Le chlordane et l'heptachlore sont des insecticides organochlorés non systémique (non absorbés par la plante). Ils sont connus pour faire partie de la douzaine de polluants majeurs à l'échelle mondiale, selon la Convention de Stockholm, et ont été interdit dans l'Union européenne depuis 1981 et aux États-Unis en 1983. Du fait de leurs propriétés lipophiles et de leur persistance dans l'environnement, le chlordane, l'heptachlore et les composés apparentés présentent une bioaccumulation et une bioamplification au long de la chaîne alimentaire.

L'exposition actuelle au chlordane via l'alimentation est de l'ordre du ng/kg de poids corporel par jour.

La toxicité de l'heptachlore est plus forte que celle du chlordane. Il porte atteinte au système nerveux central et est classé comme un cancérigène possible (Groupe 2B). L'exposition actuelle à l'heptachlore des populations en Europe via l'alimentation est de l'ordre de 1 ng/kg de poids corporel par jour.

(Sources : Wikipédia).

cultivés selon les préceptes de **l'agriculture biologique** sont aujourd'hui capables de garantir non seulement des teneurs plus élevées en nutriments, mais également et surtout **l'absence, ou tout au moins des teneurs très inférieures, de produits chimiques perturbateurs du SI**.

A la lumière de ces études scientifiques, l'orientation naturopathique vers ces aliments dits « bio » se justifie donc ici très largement, en plus de toute considération environnementale et éthique.

II- L'activité physique et la réponse immunitaire

Sauf mention contraire, cette partie s'appuie sur la synthèse récente et exhaustive publiée en 2011 par Walsh et ses collègues dans le journal « Exercice Immunology Review ».

Il est bien connu que l'activité physique[1] est un **bon moyen de prévention pour de nombreuses et importantes maladies parmi lesquelles, avant tout, les maladies cardio-vasculaires**. On sait beaucoup moins par contre que, outre sur le cholestérol, **l'activité physique agit sur le cerveau et le SI** (Bottaccioli 2006).

L'activation du système musculaire et du squelette stimule la sécrétion de substances importantes agissant sur le cerveau : surtout **les endorphines et la sérotonine**. Les premières sont les hormones de la tranquillité, la seconde est le NT le plus impliqué dans la bonne humeur : sa carence provoque notamment des dépressions (Bottaccioli 2006).

Un exercice physique régulier assure donc à notre cerveau un approvisionnement abondant en substances essentielles à son bon fonctionnement.

Ces dernières années, les immunologues se sont à leur tour de plus en plus intéressés au **rôle joué par l'activité physique sur le SI** (Bottaccioli 2006).

A- Exercice et immunité innée

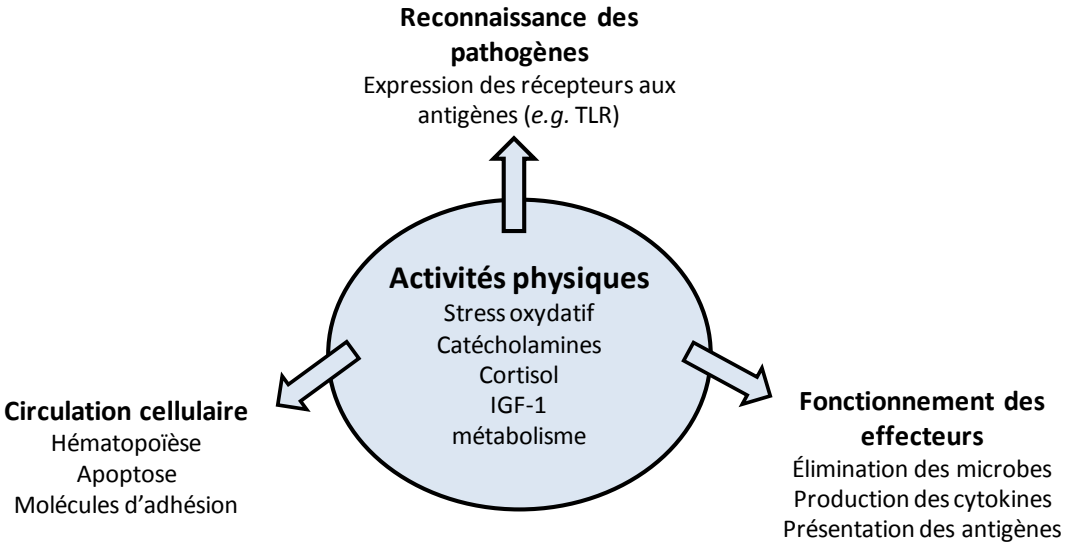


Figure 22 – Mécanismes d'action potentiels de l'exercice sur l'immunité innée (d'après Walsh *et al.* 2011).

[1] Dans cette partie, j'utiliserai de manière indistincte les termes d'activités physiques, d'exercices physiques ou d'exercices.

Des facteurs induits par l'exercice physique, tels que le stress oxydatif, les catécholamines, le cortisol, les facteurs de croissance ou l'augmentation du métabolisme peuvent influencer : 1/ la reconnaissance des pathogènes en modifiant l'expression des molécules de reconnaissances tels que les récepteurs aux antigènes, 2/ la circulation des cellules en altérant l'hématopoïèse, la mort cellulaire ou l'expression des molécules d'adhésion, et 3/ le fonctionnement des effecteurs tels que la cytolyse microbienne, la production des cytokines ou la présentation des antigènes. Cette liste de mécanismes potentiels n'est pas exhaustive et très peu ont été définitivement testés.

1. Cas d'un exercice ponctuel et intense

Sur les neutrophiles

Un exercice intense résulte en une **1ère augmentation forte et rapide du taux sanguin de neutrophiles suivie par une seconde augmentation, quelques heures plus tard, dont l'amplitude dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice**. La 1ère augmentation est vraisemblablement due à l'effet des catécholamines et au stress intense, tandis que la 2de, plus tardive, peut être due à la libération de neutrophiles par la moelle osseuse sous l'action du cortisol.

La dégranulation des neutrophiles immatures ainsi que leur activité de phagocytose et de cytolyse sont accrues par une session sportive intense, mais on observe dans le même temps une dégranulation et une **activité de ces neutrophiles réduites dans le cas d'une stimulation bactérienne**, et ce pendant plusieurs heures (Peake 2002). Ainsi, bien qu'un exercice intense permette de fortement mobiliser les neutrophiles dans la circulation sanguine, **leur capacité à répondre à un stimulus exogène est diminuée pendant la phase de repos suivant l'exercice** (Gleeson 2007).

Sur les monocytes et macrophages

L'exercice intense résulte en une augmentation transitoire (environ 2h) des taux sanguins en monocytes, vraisemblablement par libération de monocytes depuis l'endothélium vasculaire induite par le cortisol ou les catécholamines. Des études montrent également que **l'exercice peut modifier le phénotype des monocytes**, **leurs protéines de surface** (Gleeson 2007) **et leur production de cytokines, aboutissant à des monocytes présentant des caractéristiques pro-inflammatoires supérieures** aux monocytes « classiques ».

Comme les monocytes sont des cellules relativement immatures, leur fonctionnement altéré par l'exercice peut ne pas refléter le fonctionnement réel des macrophages tissulaires, élément pourtant clé de l'inflammation et de la réponse immunitaire. C'est pourquoi de nombreuses études portant sur des animaux ont cherché à étudié **l'influence de l'activité physique sur le nombre et le fonctionnement de ces macrophages tissulaires**. Ainsi, tous les exercices, qu'ils soient intenses ou modérés, présentent des **effets stimulateurs potentiels sur la phagocytose, l'activité antitumorale, le métabolisme azoté et aérobie, et le chimiotactisme des macrophages**. En revanche, **d'autres fonctions, et notamment leur capacité de présentation de l'antigène, sont inhibées par un exercice prolongé** (Ceddia *et al.* 2000). **D'autres effets sont dose-dépendants** (fonction de la fréquence, de la durée et de l'intensité de l'exercice) puisqu'un exercice particulièrement intense inhibe l'activité antivirale des macrophages alvéolaires, résultat corrélé à une sensibilité accrue vis-à-vis d'une infection à l'Herpes Simplex Virus 1 (Kohut *et al.* 1998).

Ainsi, **il semble que l'activité physique peut affecter le fonctionnement des macrophages tissulaires**, et dans certaines études les conséquences d'une maladie chez l'animal. En revanche, la généralisation des ces effets à l'homme reste en suspens.

Sur les cellules dendritiques

Les études manquent pour déterminer de façon certaine l'influence d'un exercice intense sur les cellules dendritiques. Seules deux études rapportent une augmentation du nombre de cellules dendritiques circulantes et rien, aujourd'hui, ne permet d'en déterminer les conséquences sur leur fonctionnement.

Sur les cellules NK

Comme les autres leucocytes sanguins, les cellules NK sont rapidement mobilisées dans la circulation sanguine après un exercice intense, mais les conséquences concrètes pour la santé en restent inconnues. Après un exercice prolongé, le nombre de cellules NK circulantes tend à diminuer, peut-être en raison d'une migration tissulaire.

La cytotoxicité des cellules NK non activées dépend de l'intensité et de la durée de l'activité physique (Timmons & Cieslak 2008). **Immédiatement après une session d'exercice modéré ou intense, on observe une augmentation de 50 à 100% de leur cytotoxicité dans la circulation sanguine périphérique chez l'homme**, principalement en raison de l'augmentation de leur nombre et de leur part relative dans les cellules sanguines (Woods *et al.* 1998). **La cytotoxicité par cellule, en revanche, ne semble être inhibée que si la session sportive est intense et se prolonge dans le temps, résultant alors vraisemblablement en une période de sensibilité accrue aux infections** (Gleeson & Bishop 2005).

2. Cas d'un entrainement sportif régulier

Sur les neutrophiles

Il ne semble pas qu'un entrainement régulier altère le nombre de leucocytes circulants, y compris les neutrophiles.

Cependant, quelques études rapportent une réduction du nombre de neutrophiles en cas d'exercice régulier dans le cas particulier des inflammations chroniques ou sur le site d'une inflammation chronique (Michishita *et al.* 2010), ce qui laisse supposer **qu'un exercice régulier présente des propriétés anti-inflammatoires**. Mais cet effet pourrait aussi bien être bénéfique que délétère, selon le contexte.

Sur les monocytes et macrophages

Les personnes actives physiquement présentent des réponses monocytaires inflammatoires réduites vis-à-vis des antigènes, une expression moindre des récepteurs présentateurs d'antigènes (Toll-like receptors TLR) et des monocytes aux propriétés globalement moins inflammatoires (Stewart *et al.* 2005).

A l'inverse, **chez l'animal, les études ont montré qu'un entrainement régulier augmente les réponses inflammatoires des macrophages péritonéaux**, ce qui indique une possible **différence entre les effets d'un entrainement physique sur les monocytes sanguins comparés aux macrophages tissulaires**.

Sur les cellules dendritiques

Les deux mêmes études que précédemment (cas d'un exercice ponctuel et intense) rapportent une augmentation du nombre de cellules dendritiques et une production accrue d'IL-12 par ces cellules chez le rat après un entrainement physique.

Clairement, **étant donné l'importance de ces cellules dans la régulation de la réponse immunitaire, d'avantages d'études, notamment chez l'homme, sont nécessaires**.

Sur les cellules NK

Malgré le grand nombre d'études portant sur les cellules NK, **les résultats restent contradictoires**. Les premières études d'intervention réalisées sur un nombre limité de sujets rapportent une augmentation modeste de la cytotoxicité des cellules NK après un entrainement physique modéré sur des personnes précédemment sédentaires (McFarlin *et al.* 2005). D'autres études portant sur d'avantages de sujets montrent soit une toxicité significativement accrue par rapport au groupe contrôle sédentaire (Fairey *et al.* 2005), soit l'absence de changement (Campbell *et al.* 2008).

Cependant, **un entrainement intense semble diminuer leur cytotoxicité**.

Finalement, la littérature scientifique semble indiquer que l'activité physique, qu'elle soit intense et ponctuelle ou au contraire régulière et modérée, est capable de modifier à la fois le nombre et le fonctionnement des cellules de l'immunité innée.

Mais les connaissances actuelles restent modestes quant à l'effet de ces changements sur la sensibilité aux pathologies infectieuses ou quant aux mécanismes à l'origine d'une circulation cellulaire modifiée.

B- Exercice et immunité acquise

1. Cas d'un exercice ponctuel et intense

Sur le nombre de LT et LB

Un exercice intense entraine des changements transitoires caractéristiques, en deux phases, du nombre de lymphocytes circulants. Typiquement, une lymphocytose est observée pendant et immédiatement après l'activité physique, avec un nombre de cellules chutant à des taux inférieurs à ceux qu'ils étaient avant l'exercice, avant de retourner aux valeurs initiales de repos. Cette mobilisation est surtout observée pour les LT, et dans une moindre mesure pour les LB. Ces changements sont **proportionnels à l'intensité et surtout à la durée de l'exercice** (Shek *et al.* 1995). Une période de repos insuffisante entre deux sessions d'exercices intenses intensifie cette réponse en deux temps (Ronsen *et al.* 2001). La mobilisation des lymphocytes est ici largement influencée par les actions de l'adrénaline aussi bien directement sur l'expression des molécules d'adhésion qu'indirectement via les effets d'une activation orthosympathique sur la fréquence cardiaque et le stress associé à l'accroissement du débit sanguin (**Figure 23**).

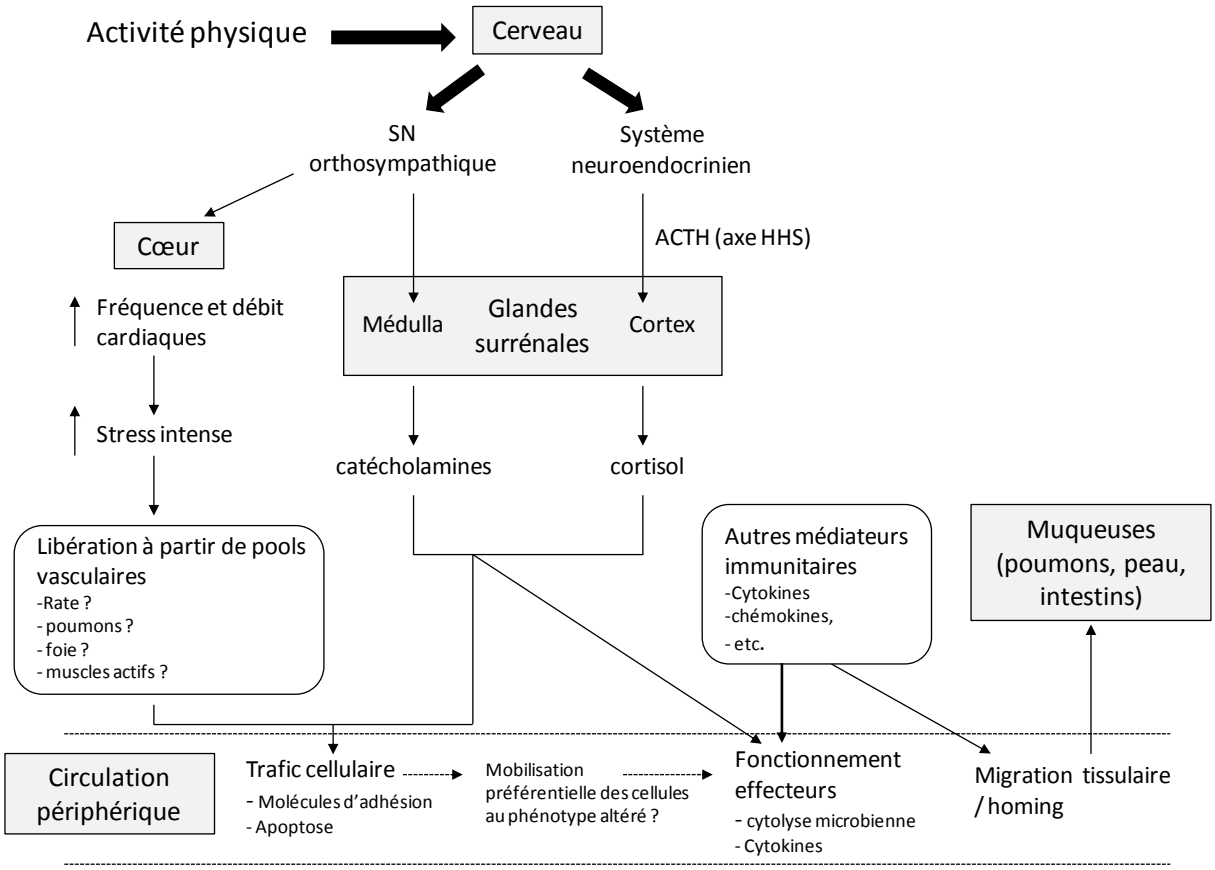


Figure 23 – Mécanismes d'action potentiels de l'exercice sur l'immunité acquise (d'après Walsh *et al.* 2011).

Les lymphocytes expriment une forte densité de récepteurs β-adrénergiques et la densité de ces récepteurs augmente avec l'activité physique et l'exposition aux catécholamines.

La diminution du nombre de LT circulant après l'exercice est largement due à une réduction des LT1, puisqu'une activité physique intense n'a que peu d'effets sur le pourcentage des LT2 circulants (Steensberg *et al.* 2001). Plutôt que d'une apoptose, ces changements résultent plus vraisemblablement d'une redistribution tissulaire de ces cellules.

Une diminution du pourcentage de LT1 et de LT8 circulants ne signifie pas nécessairement une réduction des capacités de défense contre des pathogènes intracellulaires tels que les virus : la production de cytokines n'est qu'une partie d'un processus multi-étapes menant à la prolifération lymphocytaire et à la cytotoxicité. Il est donc possible que l'augmentation ou la diminution du nombre de telle ou telle cellule est contrebalancée par une réponse altérée, accrue ou diminuée, d'autres aspects du fonctionnement des cellules immunitaires (**Figure 23**).

Sur le fonctionnement des LT et LB

Les LT jouent un rôle fondamental dans l'orchestration et la régulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Aussi **un défaut dans leur fonctionnement peut entrainer des conséquences importantes et notamment une incidence accrue des infections virales**. Il a donc été spéculé qu'une sensibilité apparente accrue des sportifs aux infections des voies respiratoires supérieures peut être due à cette altération du fonctionnement des LT induite par l'activité physique.

Il existe en effet des preuves qu'un exercice intense stimule l'activation des LT (via notamment l'activation de l'expression des marqueurs cellulaires présents à leur surface) (Gray *et al.* 1993). Il n'est cependant pas clair si une telle activation est due au recrutement de cellules déjà activées dans la circulation sanguine ou est un effet de l'état d'activation des cellules elles-mêmes. Il s'agit vraisemblablement d'une combinaison des deux.

En revanche, **de nombreuses études indiquent une diminution de la prolifération des LT activés après un exercice intense**.

Les LB activés prolifèrent et se différencient en LB mémoires et en cellules plasmatiques, ces dernières étant principalement localisées dans les tissus lymphoïdes et les muqueuses afin de produire et sécréter de grandes quantités d'anticorps ou d'Ig spécifiques à l'antigène initiateur de la réponse immunitaire. **La concentration sérique en Ig semble rester soit inchangée, soit légèrement augmentée après un exercice, qu'il soit bref ou prolongé** (Potteiger *et al.* 2001). La concentration en IgM semble accrue en réponse à une activité physique indépendamment des changements du nombre de LB ou de LT, mais les résultats concernant les IgA et les IgG sont plus contrastés.

Un consensus scientifique existe cependant pour les faits suivants : **lors du repos** (*i.e.* 24h au moins après la dernière session d'entrainement), **le nombre et le fonctionnement des lymphocytes circulants semblent similaires chez les athlètes et les non athlètes**. Les études qui soumettent des sujets sédentaires à des entrainements physiques de plusieurs semaines ou mois n'indiquent aucun changement dans le fonctionnement des LT et LB, pourvu que les prélèvements sanguins soient réalisés au moins 24h après le dernier entrainement. **En revanche, le fonctionnement des LT et LB semble sensible à une intensification de la charge d'entrainement chez les athlètes déjà bien entrainés**, avec une diminution du nombre de lymphocytes circulants, de la prolifération des LT, et de la synthèse des Ig par les LB (Gleeson 2007, Lancaster *et al.* 2004). Ceci suggère que les athlètes engagés dans de longues périodes d'entrainement intensif peuvent inhiber la fonctionnalité de leurs LT, via sans doute un accroissement des hormones de stress circulantes et une altération de la balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires (**Figure 23**). **Ces altérations aboutissent à l'inhibition temporaire de la production de cytokines de type Th1 et donc à une relative inhibition de la réponse Th1** (Zhao *et al.* 2012).

Finalement, un exercice intense et bref entraine une inhibition de plusieurs aspects de l'immunité acquise. **Cette inhibition est transitoire et le nombre et le fonctionnement des cellules immunitaires retrouvent généralement leurs valeurs initiales (précédent l'exercice) dans les 24h.** Si le temps de repos entre les séances d'entrainement est insuffisant, comme chez certains athlètes de haut niveau, cette inhibition temporaire peut devenir une immunodépression acquise chronique, pouvant résulter en une résistance moindre vis-à-vis de pathologies mineures, telles que les infections respiratoires.

C- Exercice et immunité des muqueuses

Le SI des muqueuses est un réseau de structures organisées qui inclut les plaques de Peyer, les glandes salivaires et les follicules et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (intestins, muqueuses nasales, des voies pulmonaires, et uro-génitales). **La production des IgA sécrétoires constitue le principal effecteur de ce SI**, associé aux défenses mucosiques innées telles que **l'α-amylase, la lactoferrine et le lysozyme salivaires** qui constituent la première ligne de défense contre les pathogènes présents sur les muqueuses.

Trois mécanismes confèrent à l'IgA une défense efficace contre les pathogènes microbiens (Lamm 1998) :

- En prévenant l'adhérence du pathogène et sa pénétration dans l'épithélium de la muqueuse,
- En neutralisant les virus présent dans les cellules épithéliales,
- Par excrétion, à travers les cellules épithéliales, vers la surface, de complexes immuns formés localement.

Jusqu'à présent, **la majorité des études scientifiques utilisent le taux d'IgA salivaire comme marqueur de l'immunité des muqueuses**. Depuis récemment, l'importance des autres protéines antimicrobiennes salivaires (α-amylase, lactoferrine et lysozyme) est également prise en compte. **Des sessions ponctuelles d'exercice modéré n'ont que peu d'impacts sur l'immunité des muqueuses, mais des exercices prolongés ou des périodes d'entrainement intensif peuvent résulter en une diminution des IgA sécrétoires salivaires** (Pedersen & Hoffman-Goetz 2000). Les mécanismes qui sous-tendent l'altération de ces marqueurs lors d'exercices intenses mais brefs sont probablement très largement **liés à l'activation du SN orthosympathique** et ses effets associés sur l'exocytose des protéines salivaires et des IgA. **L'inhibition de la sécrétion des IgA salivaires lors de périodes d'entrainement intensif et de stress chronique est par ailleurs liée à l'activité altérée de l'axe HHS**, avec des effets inhibiteurs sur la synthèse et la sécrétion des IgA.

D- Les effets anti-inflammatoires de l'activité physique

Il est aujourd'hui bien établi que la sédentarité augmente le risque de développer un diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les cancers du côlon et du sein, la démence et la dépression. La sédentarité conduit en effet à l'accumulation de gras viscéral et donc à l'activation de nombreuses réactions inflammatoires. Or l'inflammation chronique conduit, on l'a vu, au développement de toutes ces pathologies (**Figure 24**).

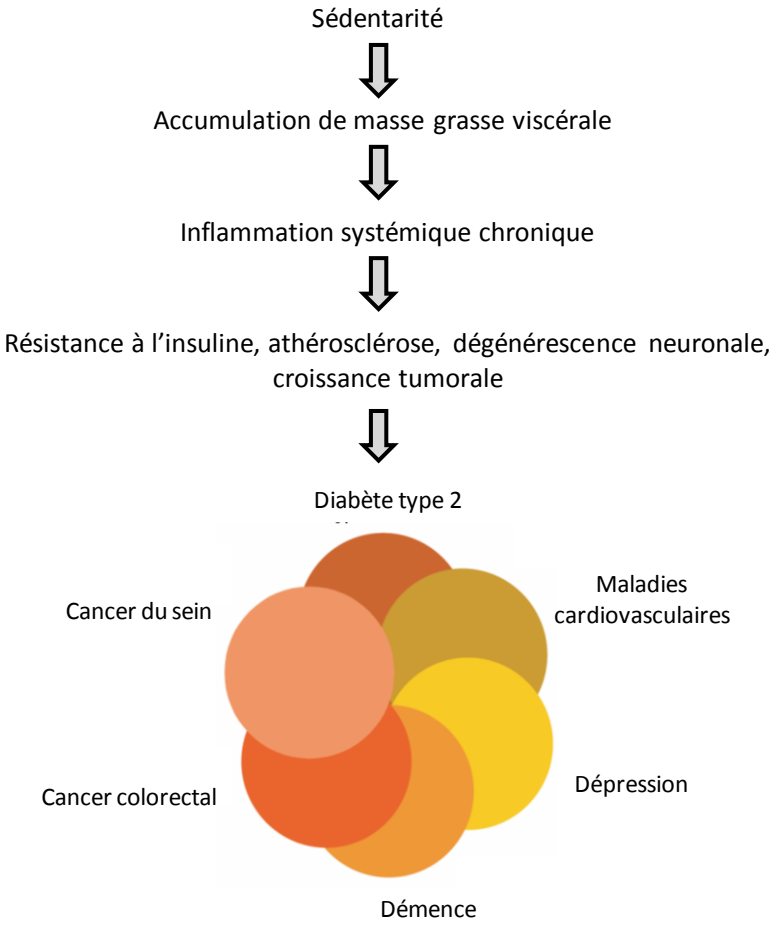


Figure 24 – De la sédentarité aux maladies (d'après Walsh *et al.* 2011).

Plusieurs études ont montré que les marqueurs de l'inflammation sont réduits par des changements de comportement sur le long terme, impliquant notamment une restriction calorique et une augmentation de l'activité physique.

Les preuves actuelles suggèrent que **l'effet protecteur de l'activité physique peut, dans une certaine mesure, résulter des effets anti-inflammatoires d'un exercice régulier** (Eyre *et al.* 2013), via notamment la réduction de la masse grasse viscérale et/ou via l'induction d'un environnement anti-inflammatoire lors de chaque séance d'exercice.

Par exemple, **certaines cytokines spécifiques appelées « myokines », produites et sécrétées par les fibres musculaires actives, présentent une activité anti-inflammatoire directe, en stimulant la production de composants anti-inflammatoires, et une activité anti-inflammatoire indirecte, en modifiant le métabolisme lipidique, et notamment son oxydation** (Pedersen 2009). La 1ère myokine identifiée, et la plus étudiée, est l'IL-6. Elle est produite par les fibres musculaires lors de leurs contractions. L'IL-6 alors sécrétée exerce ses effets localement, directement dans le muscle (par activation de protéines kinases par exemple), mais aussi à distance, telle une hormone, sur différents organes. **Dans le muscle, l'IL-6 augmente la consommation de glucose et l'oxydation lipidique, jouant ainsi un rôle important dans le métabolisme lipidique**. Une autre myokine, l'IL-15, semble également jouer un rôle dans le métabolisme lipidique.

Les cytokines produites lors d'un exercice diffèrent de celles produites lors d'infections sévères. Ainsi, les cytokines pro-inflammatoires classiques, le TNF-α et l'IL-1β notamment, n'augmentent généralement pas avec une activité physique, indiquant ainsi que la cascade

cytokinique induite par l'exercice est notablement différente de celle observée lors des infections (Pedersen & Hoffman-Goetz 2000, Pedersen & Febbraio 2008).

Pour déterminer si un exercice intense induit une réponse anti-inflammatoire aigue, un modèle d'« inflammation de bas grade » a été expérimenté, dans lequel une faible dose d'endotoxine (*E. coli*) fut administrée à des volontaires sains. Chez les sujets restés au repos, l'endotoxine a multiplié par 2 à 3 les niveaux de TNF-α circulants, alors que les sujets soumis à une activité physique intense (3h de cyclisme) avant l'injection ont vu cette réponse de TNF-α complètement émoussée (Starkie *et al.* 2003). Cette étude montre bien **qu'une activité physique intense inhibe la production de TNF-α pro-inflammatoire**.

Typiquement, **l'IL-6 est la première cytokine sécrétée dans la circulation sanguine lors d'un exercice physique**. **Les niveaux d'IL-6 circulants augmentent alors de manière exponentielle (jusqu'à 100 fois plus qu'au repos) puis diminuent pendant la période post-exercice**. De même**, les niveaux circulants de cytokines anti-inflammatoires bien connues, telles que l'IL-1 et l'IL-10, augmentent après l'exercice**.

Lors d'une activité physique, on observe également un accroissement marqué de la sécrétion et des niveaux d'adrénaline, de cortisol, de l'hormone de croissance, de la prolactine et d'autres facteurs qui, tous, présentent des effets immuno-modulateurs.

Tout considéré, **il apparait donc que chaque séance d'exercices induit un environnement anti-inflammatoire** (Gleeson 2007).

Néanmoins, une synthèse scientifique a pointé du doigts qu'une activité physique ponctuelle ou chronique peut présenter des réponses très différentes chez des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques, comparativement à des sujets sains (Ploeger *et al.* 2009). Par exemple, des patients atteints de pathologies pulmonaires obstructives chroniques présentent des niveaux de TNF-α anormalement élevés après un exercice d'intensité modérée. C'est pourquoi **il est important d'en savoir plus sur les types d'exercices susceptibles d'induire des effets anti-inflammatoires chez des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques**, et ce afin de ne pas risquer d'augmenter l'inflammation sous-jacente de ces pathologies.

E- Activité physique et cancer

L'activité physique peut avoir un rôle bénéfique dans la prévention et la thérapie du cancer.

Ainsi, **l'incidence de plusieurs types de cancer est significativement réduite en cas d'activité physique régulière**. C'est le cas notamment pour les risques de développer un cancer colorectal ou un cancer du sein chez les femmes post-ménopausées (Goh *et al.* 2012), mais aussi plus généralement pour les cancers de l'endomètre, du poumon et du pancréas (Anand *et al.* 2008, Kushi *et al.* 2006).

L'activité physique présente également un **effet thérapeutique** chez les patients cancéreux **en réduisant les risques de rechute, en améliorant les conditions de vie et en augmentant les taux de survie**. Ainsi, les femmes qui pratiquent une activité physique régulière avant et après le diagnostic d'un cancer du sein présentent une amélioration significative du taux de survie et de leur qualité de vie, comparativement à des patientes sédentaires.

Cependant, **les mécanismes biologiques reliant exercice physique et cancer ne sont pas totalement connus** (Goh *et al.* 2012, Pedersen & Hoffman-Goetz 2000). Ces médiateurs potentiels incluent la réduction de la masse corporelle et/ou de l'adiposité, des niveaux d'hormones sexuelles, des facteurs de croissance altérés, l'amélioration des mécanismes de défense antioxydante, des changements du fonctionnement immunitaire, y compris une inflammation réduite et une immunité antitumorale accrue par les macrophages (Goh *et al.* 2012). La contribution relative de ces différents

mécanismes pour chaque type de cancer reste inconnue aujourd'hui. Aussi, **des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer quels médiateurs inflammatoires et quels mécanismes immunitaires anti-tumoraux sont les plus sensibles à l'activité physique ; et l'intensité, la durée et la fréquence des exercices nécessaires pour stimuler ces effets anti-inflammatoires et anti-tumoraux.**

F- Activité physique et relations SN-SE-SI

Dans cette partie, je synthétise très brièvement les possibles rôles des hormones de stress dans les interactions exercices physiques / changements immunitaires (d'après la synthèse de Pedersen & Hoffman Goetz 2000).

En effet, **l'exercice est un stressor quantifiable et reproductible que l'on peut donc considérer comme un prototype du stress**. Et on observe effectivement **qu'un exercice musculaire intense et ponctuel augmente les concentrations sanguines de nombreuses hormones et neuro-hormones de stress** et notamment l'hormone de croissance (GH), les endorphines, la testostérone et les œstrogènes, les catécholamines et le cortisol tandis que la concentration en insuline décroit légèrement. Or, on l'a vu, ces hormones endocriniennes ne sont pas sans conséquence sur le SI…

1. Les catécholamines

Pendant un exercice, **l'adrénaline** est sécrétée par la médullosurrénale et la **noradrénaline** par les terminaisons nerveuses orthosympathiques. **La concentration plasmatique artérielle de ces deux neuro-hormones augmente alors linéairement avec la durée de l'exercice et exponentiellement avec son intensité** (Mastorakos *et al.* 2005). L'étude des récepteurs β-adrénergiques sur les cellules immunitaires (LT, LB, cellules NK, macrophages et neutrophiles) de nombreuses espèces animales a permis de mettre en évidence les bases moléculaires de ces communications entre cellules cibles et signaux de type catécholamines. Globalement, il semble donc que **l'adrénaline contribue largement au recrutement des cellules NK depuis les réserves périphériques (nœuds lymphatiques, rate, et intestins) vers la circulation sanguine lors d'une activité physique.**

2. Les hormones hypophysaires : GH et prolactine

L'hormone de croissance est sécrétée par l'hypophyse de manière discontinue. **Les niveaux sanguins des hormones hypophysaires augmentent avec la durée et l'intensité d'un exercice** (Mastorakos *et al.* 2005)**. Les réponses de la GH sont elles d'avantages liées au pic d'intensité de l'exercice plutôt qu'à sa durée.** Globalement, **l'accroissement du taux sanguin de GH** n'a pas d'incidence sur l'activité des cellules NK, la production de cytokines et le fonctionnement des lymphocytes, mais **induit une augmentation significative du nombre de neutrophiles circulants.** Vraisemblablement, **c'est la combinaison de la GH et de l'adrénaline qui permettent le recrutement des neutrophiles lors d'un stress physique**.

D'autres hormones hypophysaires, telle que la ***prolactine***, ont également d'importantes **actions régulatrices sur les lymphocytes et thymocytes**. Mais actuellement, les études manquent pour préciser l'impact d'une activité physique intense et prolongée sur la prolactine et les interactions exercice /prolactine / lymphocytes. Il semblerait néanmoins que la GH et la prolactine influencent le type d'immunité mis en jeu en stimulant une réponse de type TH2 (Mastorakos *et al.* 2005).

3. Le cortisol

Les concentrations plasmatiques en cortisol augmentent uniquement lors des exercices de longue durée (supérieurs à 1h). Je ne referai pas ici la liste des actions du cortisol, mais relevons seulement que le cortisol, contrairement aux catécholamines, exerce ses effets après un laps de temps de plusieurs heures, ce qui suggère **qu'il n'a finalement pas un rôle majeur dans les conséquences immunitaires induites par un exercice bref**. De plus, **après un exercice intense, une**

diminution de la sensibilité aux glucocorticoïdes par les lymphocytes est observée, en raison d'une moindre affinité, par rétro-inhibition, de leurs récepteurs. Au final, les auteurs font l'hypothèse que **le cortisol a son rôle à jouer dans le maintien de la neutrophilie et de la lymphopénie après un exercice intense et prolongé**, tel que peut l'être un marathon.

Cependant, l'impact du cortisol sur l'accumulation des LT mémoire et des LT naïfs et sur la libération et la maturation des thymocytes lors d'une activité physique n'a pas été étudié.

4. Les β-endorphines

Normalement, **dans des conditions non stressantes, le taux de circulation des β-endorphines est extrêmement faible**. **Le stress, y compris l'activité physique, peut multiplier ces taux par 3 à 10, et en particulier les exercices prolongés dans le temps et relativement intenses** (VO_2 max > 50%). **Lors d'exercices de faible intensité, aucune augmentation de la circulation des β-endorphines n'est observée**, même en cas d'activités très prolongées dans le temps.

Le résultat des effets des β-endorphines sur les LT et LB est très variable selon les études. Il semblerait cependant **qu'elles tendent à inhiber la prolifération des LT et la production des anticorps**. Les β-endorphines semblent également stimuler l'activité des cellules NK, bien que les études ne soient pas constantes à ce sujet. Globalement, les données actuellement disponibles indiquent que **les β-endorphines ne sont pas responsables du recrutement immédiat des cellules NK dans la circulation sanguine lors d'un exercice intense mais seraient impliquées dans leur activation lors de stress chroniques**.

5. Les hormones stéroïdes sexuelles

La *testostérone* influence aussi bien les composants cellulaires qu'humoraux du SI. Elle entraine notamment une réduction de la production des IL-4, IL-5 et IFN-γ par les lymphocytes, n'a pas d'effet sur celle d'IL-2. Elle inhibe également la production des IgM et IgG par les LB et celle des IL-6 par les monocytes. Les **effets immunosuppresseurs** de la testostérone incluent également l'inhibition de la prolifération des lymphocytes et une modification du ratio LT4/LT8.

Or un exercice intense et bref, de même qu'une activité physique d'intensité modérée, augmentent les niveaux sériques de testostérone. Seuls les exercices physiques prolongés, tels que la course d'un marathon hors compétition, réduisent les niveaux circulants de testostérone.

A forte concentration *in vitro*, les ***œstrogènes*** induisent une involution thymique, **supprimant ainsi la prolifération lymphocytaire**. **A concentration plus faible, au contraire, les œstrogènes semblent stimuler les fonctions immunitaires *in vitro*, en inhibant notamment la cytolyse des cellules NK.**

Beaucoup des **effets immunomodulateurs** des œstrogènes ont été étudiés en utilisant le tamoxifene et d'autres anti-estrogènes non stéroïdiens. Ainsi, le tamoxifene augmente la sécrétion des IgG, mais pas celle des IgM par les lymphocytes. **Les œstrogènes peuvent donc influencer le fonctionnement lymphocytaire, notamment en interagissant avec la production des cytokines pro-inflammatoires.** Par exemple, l'administration d'œstriol, un agoniste œstrogénique, est associée à une augmentation significative des niveaux de TNF-α et IL-6. Et en effet, la culture *in vitro* de macrophages traités aux œstrogènes montre une réduction de la production de l'IL-6.

De manière similaire aux observations concernant l'exercice et la testostérone, **l'activité physique et la balance énergétique sont des modulateurs du fonctionnement de l'axe hypophyse-hypothalamus-ovaires**. Par ailleurs, **les effets de l'activité physique sur les œstrogènes varient considérablement selon l'âge, la période dans la vie reproductrice de la femme et le statut énergétique**.

Finalement, l'adrénaline, et dans une moindre mesure la noradrénaline, contribuent aux effets de l'activité physique sur les lymphocytes et les cellules NK. L'augmentation des catécholamines et de la GH induisent les effets sur les neutrophiles, tandis que le cortisol, qui n'agit qu'après au moins 2h de temps, contribue au maintien de la lymphopénie et de la

neutrocytose après un exercice prolongé. Testostérone et œstrogènes peuvent également contribuer à l'importante réduction de la prolifération lymphocytaire et de l'activité des cellules NK induite par l'activité physique. Le rôle des endorphines n'est pas clair, mais les données suggèrent qu'elles ne participent pas au recrutement immédiat des cellules NK dans la circulation sanguine alors qu'elles pourraient jouer un rôle mécaniste en cas d'exercices répétés et prolongés. Bien que les hormones de stress classiques ne semblent pas responsables de l'augmentation des cytokines induite par l'exercice, les hormones stéroïdiennes semblent capables d'en moduler les effets. Enfin, la concentration en insuline diminue légèrement suite à une activité physique, mais cette diminution ne semble pas avoir de rôle mécaniste dans le fonctionnement du SI.

Lors de ces 20 dernières années, nombre d'études se sont penchées sur les liens entre activité physique et immunité. Les données aujourd'hui disponibles indiquent que **l'exercice possède des effets immunomodulateurs importants sur la dynamique des cellules immunitaires**. **Ces effets mettent en jeu divers facteurs**, et notamment la production de cytokines pro- et/ou anti-inflammatoires, les hormones de stress, et les effets hémodynamiques menant à une redistribution des cellules et des molécules chimiques dans l'organisme. **La nature de ces interactions est complexe**, avec par exemple la modification de l'expression des molécules d'adhésion, le recrutement sélectif de lymphocytes matures et non naïfs, l'altération de l'apoptose et du potentiel mitotique des cellules immunitaires…

Aujourd'hui, les études s'orientent d'avantages sur **l'évaluation clinique des effets d'un exercice physique modéré mais régulier sur divers groupes, y compris les personnes âgées** (Freidenreich & Volek 2012, Senchina & Kohut 2007)**, les patients atteints de dysfonctionnement immunitaires ou de pathologies malignes** (Pedersen & Hoffman-Goetz 2000), ainsi que sur les effets de la prise de compléments nutritionnels avant, pendant et après l'exercice (Freidenreich & Volek 2012), ceci afin d'en déduire des applications thérapeutiques pratiques.

III- L'hygiène psycho-émotionnelle

On l'a vu, et c'est l'objet de ce mémoire, **ce qui se passe dans le cerveau a des répercussions significatives et importantes sur l'ordonnance de notre SI**. L'activation du système du stress avec la surproduction de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline engendre un déplacement du SI vers Th2, et le place donc dans une configuration inadaptée au combat contre les virus et les cellules néoplasiques et le prédisposant, dans le même temps, à certaines maladies auto-immunes (Bottaccioli 2006).

Savoir gérer la réaction de stress est donc un moyen important d'influencer positivement le SI.

Des études démontrent ainsi que la pratique régulière de techniques méditatives d'inspiration orientale et/ou de techniques antistress d'inspiration occidentale confère une capacité de gérer au mieux la réaction de stress (Bottaccioli 2006), **en réduisant notamment l'anxiété et en augmentant les affects positifs** (Andersen *et al.* 2004, Kabat-Zinn *et al.* 1992, Miller *et al.* 1995). Les conséquences positives sur le SI et par conséquent sur la santé ont été démontrées par différentes études réalisées aux USA par les compagnies d'assurance qui, en étudiant le profil de risque des adeptes de la méditation, ont conclu que ces personnes avaient un taux d'hospitalisation réduit de 50% pour les principales maladies, par rapport à ceux qui ne pratiquent aucune technique de gestion du stress (Bottaccioli 2006).

Je ne détaillerai donc pas à nouveau l'influence et les mécanismes engendrés par le stress sur le fonctionnement du SI. Je m'attacherai en revanche à synthétiser, de manière non exhaustive,

quelques études scientifiques qui font le lien entre des techniques de gestion du stress et certains compartiments immunitaires.

Pour cela, faisons un petit détour par « le flux » et « l'expérience optimale »…

A- Une expérience intérieure

Cette partie, à commencer par son titre, emprunte largement à la synthèse réalisée et présentée par Thierry Janssen dans son ouvrage « Le défi positif », où l'auteur montre, en s'inspirant aussi bien des traditions anciennes que des travaux les plus récents en neurosciences et psychologie, comment la « psychologie positive » et l'optimisme permettent un véritable épanouissement de l'individu sur tous les plans de l'être (physique, mental et spirituel notamment).

1. Se laisser emporter par le flux

Très tôt dans sa carrière, **Csikszentmihalyi**[1] s'intéressa aux **conditions du processus créatif** (Getzels & Csikszentmihalyi 1976, cité dans Janssen 2011). Pour ce faire, il observa et interrogea des passionnés totalement accaparés par leur occupation, parmi lesquels des peintres, des joueurs d'échecs, des grimpeurs de haute montagne, des danseurs et des chirurgiens. Il désirait en effet mieux comprendre la « motivation intrinsèque » de ces passionnés et tous lui avouèrent **retirer un véritable plaisir de leur engagement dans l'action**. Cette jouissance n'était pas d'ordre sensuel. C'était une **profonde satisfaction éprouvée avec du recul par rapport à l'expérience elle-même** : peu importait que celle-ci ait pu être pénible à certains moments. Jouer, escalader, danser, opérer n'était pas forcément facile mais représentait une fin, **un but en soi**. Il s'agissait **d'activités autotéliques**[2] **au cours desquelles les personnes se sentaient comme « emportées par un courant », « portées par un flux », « totalement immergées » dans ce qu'elles faisaient**. Le plaisir provoqué par **l'expérience de ce flux** (flow en anglais) constituait la principale raison pour poursuivre l'action qui le provoquait.

En questionnant les gens à différents moments de leur action, Csikszentmihalyi a pu montrer que la sensation de flux correspond à une « ***période de concentration intense sur le moment présent, vécue en perdant la notion du temps qui passe, dans l'oubli de soi, sans être perturbé par des pensées qui ne sont pas en rapport avec l'activité en cours, tendu vers un but précis et bien clair, sans se focaliser sur l'accomplissement de cet objectif mais tout en se consacrant exclusivement à sa réalisation, animé par le sentiment de contrôler la situation avec aisance et compétence, ce qui donne l'impression d'agir sans effort*** » (Janssen 2011).

Afin de pouvoir vivre ce que Csikszentmihalyi appelle une « **expérience optimale** », il est fondamental que les exigences du défi soient en rapport avec les compétences naturelles de l'individu. Autrement dit, **les exigences d'une tâche doivent se situer tout juste au-dessus des aptitudes et des compétences naturelles de l'individu**, car si ces exigences sont au même niveau que les compétences existantes, il n'y a pas de défit.

De nombreuses études montrent que **l'expérience optimale est un phénomène universel**. Elle survient chez tous les êtres humains, indépendamment du sexe, de l'âge, de la classe sociale et de la culture, et ce dans pratiquement tous les genres d'activité. **Chacune de nos actions, même quotidiennes telles que faire le ménage ou jardiner, peut être l'occasion d'expérimenter le flux de l'expérience optimale**.

Cela dépend de l'intention avec laquelle on s'y engage, et donc de la concentration avec laquelle on s'implique dans la tâche, et de la qualité des compétences mobilisées pour l'accomplir. L'expérience optimale **implique également une volonté de s'engager et d'agir**. Or certaines activités

[1] Prononcez « Tchik-sainte-mi-aïe-ii ».
[2] Du grec *auto* : soi-même, et *telos* : le but.

peuvent demander un investissement initial avant de devenir réellement agréable (telle la danse par exemple).

Finalement, *« **l'important n'est pas tant ce que l'on fait que la façon dont on le fait**. Il parait donc essentiel de pouvoir choisir notre manière d'agir. Ne pas simplement réagir de façon automatique aux circonstances de notre existence, mais prendre du recul et tenter d'apporter des réponses susceptibles de créer ce que nous voulons vraiment. **Dans le cas de l'expérience optimale, il s'agit de rester en lien avec la réalité du présent : faire taire le bavardage de nos pensées, ressentir les émotions qui surgissent en nous, identifier les peurs qui nous empêchent de faire confiance , nous apaiser, nous concentrer et nous laisser entrainer dans l'action.** Il s'agit aussi d'abandonner nos vieilles habitudes pour expérimenter de nouveaux comportements ; d'échapper à nos conditionnements pour nous engager librement. »* (Janssen 2011).

2. Méditation et santé

Faire taire le bavardage de nos pensées… semble a priori très difficile, tant notre mental fonctionne sur un mode associatif, analytique et réflexif qui nous fait sans cesse évaluer le passé et prévoir le futur. Pourtant, **il est tout à fait possible d'arrêter le flot des associations mentales**. Nous pouvons **autoréguler notre attention pour la fixer sur le moment présent**, sans nous laisser distraire par des pensées non liées à ce que nous vivons dans l'instant (Tolle 2010). Cela se produit **chaque fois que nous vivons une expérience optimale**. Cela peut aussi être **obtenu de façon délibérée en pratiquant la « méditation de pleine conscience »** (*mindfulness meditation* en anglais), « *un exercice qui consiste à **porter l'attention sur ce qui se manifeste dans l'instant présent, en soi et à l'extérieur de soi, sans jugement, avec l'intention de simplement constater les sensations physiques, les émotions et les pensées qui se présentent à la conscience, dans une acceptation bienveillante de ce qui est*** » (Janssen 2011).

Cette « pleine conscience » **nécessite un entrainement** mais permet finalement de faire cesser le flot de nos pensées **tandis que l'esprit s'apaise et le corps se détend**.

Cet apaisement mental et cette détente physique constitue les principaux objectifs d'un **programme de réduction du stress fondé sur la pleine conscience (MBSR pour Mindfulness-Based Stress Reduction)**[1], inspiré de la tradition bouddhiste et mis au point à la fin des années 1970 par le biologiste américain Jon Kabat-Zinn (Kabat-Zinn 2003).

Depuis, cette approche est largement utilisée dans les hôpitaux et centres médicaux américains pour les patients présentant un stress chronique mais aussi une fibromyalgie ou des pathologies chroniques (Davidson *et al.* 2003). Des programmes Mind-Body ouvrent d'ailleurs dans de nombreuses facultés de médecine américaines, à commencer par celle de Stanford. Plus timidement, l'approche commence aussi à pénétrer les hôpitaux français.

Aujourd'hui, de nombreuses études cliniques récentes confirment l'efficacité du programme MBSR en particulier, et de la méditation en général, non seulement pour réduire l'anxiété et le stress psychologique, mais aussi pour nombre de désordres physiques, psychosomatiques et psychiatriques (par exemple fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique : Fjorback 2012 ; patients dysphoriques chroniques : Farb *et al.* 2012 ; qualité de vie et humeur des patients cancéreux : Andersen *et al.* 2004, Musial *et al.* 2011 ; autisme : Sequeira & Ahmed 2012 ; rhumatologie et douleurs chroniques : Young 2011 ; maladies cardiovasculaires : Barnes & Orme-Johnson 2012 ; y compris chez les enfants et adolescents : Black *et al.* 2009), mais également pour la gestion du stress chez des sujets sains (Chiesa & Seretti 2009).

Récemment, **les études se sont attachées à comprendre comment la méditation peut influer directement sur le SI** et donc sur l'état de santé de l'organisme.

[1] Huit semaines d'entrainement à raison d'une séance de 3h en groupe une fois par semaine, une journée de silence au cours de la sixième semaine et une pratique quotidienne d'1h, six jours sur sept.

Une première étude menée en 1995 par Solberg *et al.* montre que **la méditation permet de réduire l'immunosuppression qui suit un stress physique intense** (en l'occurrence une session de course à pied à VO_{2max}), notamment via la réduction du nombre de LT8 cytotoxiques circulants après l'effort, comparativement à un groupe témoin ne pratiquant pas la méditation régulièrement. Mais l'étude ne propose pas d'explication physiologique pour relier méditation et SI.

Ce n'est qu'à partir de 2003, et la publication par Davidson *et al.* de leurs travaux exploratoires sur les effets d'un programme MBSR sur le cerveau et le SI, que de nouvelles recherches voient le jour. Dans le cadre d'une étude contrôlée, ces auteurs mesurent auprès de volontaires sains, avant et après intervention (programmes de 8 semaines de MBSR), l'activité électrique du cerveau ainsi que la production d'anticorps suite à l'injection d'un vaccin contre la grippe. Les résultats indiquent que **la pratique de la MBSR contribue à augmenter l'activité cérébrale de l'hémisphère gauche**, activité **associée** à une baisse de l'anxiété et de l'affect négatif et **à une amélioration de l'affect positif**. Les données obtenues de la réponse immunitaire montrent aussi une **fabrication d'anticorps plus rapide** chez le groupe des méditants (Davidson *et al.* 2003).

Depuis, **les études montrent que l'entrainement à la pleine conscience modifie le fonctionnement et l'activation de différentes zones cérébrales** (Lutz *et al.* 2008), **mais aussi sa structure physique**. En effet, l'entrainement à la méditation à long terme résulte en l'épaississement physique du cortex cérébral, révélant par là-même la **plasticité corticale associée à la pratique méditative** (Lazar *et al.* 2005). En outre, les mesures par électroencéphalogramme ont montré une **plus grande activation des ondes cérébrales alpha et thêta** parallèlement à l'efficacité de la pratique méditative, tandis que les scans cérébraux montrent un **accroissement des flux sanguins dans les zones préfrontales dorsolatérales et le cortex cingulaire antérieur** (Cahn & Polich 2006) qui correspondent notamment aux **systèmes cérébraux de l'attention**. **Les ressources neuronales semblent ainsi affectées prioritairement au circuit limbique**, incluant le thalamus, le cortex insulaire et les régions sensorielles primaires (Farb *et al.* 2012), ce que l'on a aussi appelé le « cerveau des émotions » (*cf.* partie sur le SNC). **Dès lors, l'influence de la méditation sur le SI se comprend indirectement par son action avérée sur le fonctionnement et l'activation des différentes aires cérébrales**.

Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence **l'action directe de la pratique méditative sur certains facteurs immunitaires**.

Robinson *et al.* (2003) ont ainsi étudié l'impact du programme MBSR sur les fonctions endocrines et immunitaires chez des patients atteints du VIH et constatent que **le nombre et l'activité des cellules NK augmente significativement chez les patients méditants**. Une étude plus récente montre également que la méditation de pleine conscience **favorise le maintien des niveaux de LT4** chez les patients sidéens (Creswell *et al.* 2009).

Une autre étude portant sur des patientes dont le cancer du sein a été récemment diagnostiqué a également montré cet **accroissement de l'activité des cellules NK au fur et à mesure de la pratique méditative**, **parallèlement à un rééquilibrage de la production des cytokines et à une moindre production de cortisol, revenant ainsi à des niveaux semblables à ceux présents avant la déclaration du cancer**. Au contraire, les femmes ne pratiquant pas le programme MBSR (groupe témoin) présentent une activité réduite des cellules NK – alors même que les cellules NK participent à la reconnaissance et à la destruction des cellules cancéreuses – une diminution de la production de l'interféron-γ et une augmentation de la production de cortisol et des IL-4, IL-6 et IL-10, cytokines pro-inflammatoires (IL-6) et favorisant la réponse Th2 (IL-4 et IL-10) (Witek-Janusek *et al.* 2008). La **réduction de la production d'IL-6** (Pace *et al.* 2009) et **l'augmentation de l'activité des cellules NK** (Fang *et al.* 2010) se retrouvent également chez des méditants sains, de même que la **diminution de la production des C-réactive Protéines** (CRP), protéines marqueurs de l'inflammation (Fang *et al.* 2010).

Ainsi, outre l'amélioration du bien-être psychosocial des participants (qualité de vie, réactions face au diagnostic), qu'ils soient sains ou porteurs d'une pathologie, **la méditation de pleine conscience en général, et le programme MBSR en particulier, favorisent la modification de marqueurs de l'activité immunitaire**, via éventuellement des altérations de la production endocrine de l'organisme (notamment la production cortisolique) : **réduction de l'inflammation, activation de l'activité des cellules NK et maintien de l'équilibre Th1/Th2 principalement, en l'état actuel des connaissances**.

Tout comme le fait de vivre l'expérience optimale définie par Csikszentmihalyi, **la pratique de la méditation implique une volonté de s'engager et d'agir**. Bénéficier des bienfaits psychologiques et immunitaires de la méditation **nécessite donc pour le malade de s'aider lui-même, de participer à sa guérison**… et ce n'est pas là le moindre des intérêts des pratiques mind-body, **conduisant finalement le patient à se prendre en charge** et à ne pas uniquement compter, voire se reposer, sur la prise de traitements allopathiques classiques.

B- Au-delà de la méditation, santé et approche optimiste de la vie

Bonheur et santé signifient bien plus qu'absence de maladies. Tout comme l'absence de maladies ne signifie pas nécessairement joie et bonne santé (revoir à ce propos la définition de la santé donnée par l'OMS, au début de ce chapitre).

L'hygiène psycho-émotionnelle prônée par la naturopathie holistique trouve alors son aboutissement dans une vision optimiste de la vie, vision qui se décide, s'acquiert, et nécessite un engagement de la personne. En effet, « *rechercher par nous-mêmes notre propre félicité exige d'assumer une responsabilité ; c'est le* ***gage de la liberté*** » (Janssen 2011). Et la **psychologie positive**, qui s'est d'abord attachée à définir les conditions du bonheur, peut nous donner des clés pour développer en nous, volontairement et en conscience, cette vision optimiste de la vie, car elle nous montre, **preuves scientifiques à l'appui**, que **nous avons en nous la possibilité de fonctionner autrement, plus positivement**.

Sans chercher à définir ce qu'est le bonheur, dont la réponse relève éventuellement de la philosophie, **les recherches récentes menées en psychologie positive ont montré que le « bonheur authentique » repose sur un trépied : il nécessite 1/ du plaisir** (approche hédoniste permettant d'accroitre les affects positifs), **2/ de l'engagement** (ou volonté dans l'action, celle-là même qui nous permet de ressentir le flux et de vivre une expérience optimale) **et 3/ du sens** (utiliser nos forces de caractère pour agir en accord avec nos valeurs, avec l'intention d'actualiser le meilleur de nous-mêmes) (Janssen 2011, Seligman *et al.* 2004).

La méditation est l'une des techniques permettant le développement de nos qualités et vertus, celles-là mêmes qui sont universellement partagées (telles que la bienveillance, le souci de l'autre, la paix, la curiosité, l'humilité, la simplicité…). Elle nous permet aussi de prendre le temps de contempler la personne que nous sommes vraiment, puis de choisir, en pleine conscience, de manifester la beauté et la vertu qui est en nous (Janssen 2011).

Tout comme les études sur la méditation l'ont montré, une approche optimiste de la vie procure à l'organisme d'avantages de ressources pour lutter contre les infections et pathologies. Autrement dit, **l'optimisme active l'immunité**.

En effet, des affects positifs et globalement une vision positive de la vie réduisent le risque de développer une maladie physique (Pressman & Cohen 2005, Rasmussen *et al.* 2009), et prolonge la durée de vie en bonne santé (Pressman & Cohen 2005). Des **corrélations ont ainsi été décrites entre des états psychologiques positifs et une plus grande longévité, de moindres risques de morbidité liés aux pathologies cardiovasculaires, et une apparition retardée de l'hypertension et des incapacités liées à l'avancée en âge, indépendamment des facteurs de risques traditionnels et**

socio-économiques (Giltay *et al.* 2006, Ostir *et al.* 2000, Rasmussen *et al.* 2009). Des dispositions optimistes sont également associées à une moindre détresse, une progression de la maladie ralentie et à de meilleurs taux de survie chez des patients atteints du VIH (Ironson & Hayward 2008) ou certains types de cancer (Allison *et al.* 2003, Carver *et al.* 2005).

Certes, **les personnes optimismes tendent à s'engager d'avantages dans des pratiques positives pour la santé**, avec des temps d'activité physique plus importants, une moindre consommation d'alcool et de cigarettes, et un régime nutritionnel plus sains (Scheier & Carver 1992). Cependant, les études qui contrôlent (tiennent compte de) ces facteurs continuent à observer la relation entre santé et optimisme, indiquant ainsi que **d'autres mécanismes sont également en jeu** (Brydon *et al.* 2009). Ces observations résultent notamment **d'associations directes entre processus neuroendocriniens, inflammatoires et immunitaires**. On l'a vu, le stress chronique est directement associé à une dérégulation de l'immunité et à une sensibilité accrue vis-à-vis du cancer, de pathologies auto-immunes ou inflammatoires (Kemeny & Schedlowski 2007). Or, de plus en plus d'études montrent que **l'optimisme peut modérer l'impact négatif du stress sur l'immunité**. Par exemple, en situation de stress académique classiquement associé à une baisse du nombre et du fonctionnement des LT, les étudiants qui font preuve d'un optimisme plus marqué présentent un plus grand nombre de LT cytotoxiques et une meilleure activité des cellules NK que les étudiants faiblement optimistes (Segerstrom 2005).

De plus, des affects positifs permettent de prédire la réduction du risque de développer une infection respiratoire après l'exposition expérimentale à un virus (Cohen *et al.* 2006), ou la production accrue d'anticorps après une vaccination contre l'hépatite B (Marsland *et al.* 2006). Dans une étude portant sur 2873 volontaires sains, Steptoe *et al.* (2007) ont montré que **des affects optimistes sont inversement corrélés à la production de cortisol salivaire et, chez les femmes, à celle des marqueurs inflammatoires C-Réactive Protéine (CRP) et IL-6, indiquant ainsi un effet indirect sur le fonctionnement de l'axe HHS** – puisque l'IL-6 active cet axe et donc la production de cortisol (*cf.* chapitre II) – **et la contribution probable de l'optimisme à réduire les risques de développer des pathologies chroniques** (Brydon *et al.* 2009, Steptoe *et al.* 2007).

Bref, si le stress et des affects négatifs résultent globalement en un affaiblissement du SI (*cf.* chapitre II), des affects positifs et plus largement une vision optimiste de la vie conduisent non seulement à une meilleure santé psychique, mais également à une amélioration du fonctionnement immunitaire, gage d'une optimisation des capacités d'autoguérison de l'organisme.

D'autres techniques et outils sont également à la disposition du naturopathe pour stimuler ou moduler le fonctionnement du SI. La plupart d'entre eux ont d'ores et déjà démontré scientifiquement leur intérêt, soit directement sur le SI, soit indirectement sur le stress (hydrologie : Lee *et al.* 2012, Nasermoaddelia & Kagamimori 2005 ; sommeil naturel et rayonnement solaire : Bottaccioli 2006 ; massages-bien-être et techniques d'effleurage : Billhut *et al.* 2009, Field *et al.* 2001 ; réflexologie : Mc Vicar *et al.* 2007 ; phytologie : Cooper 2007, Frishman *et al.* 2004, Kaplan *et al.* 2007, Wichers 2009 parmi d'autres). Hors de propos du présent mémoire, je ne les détaillerai pas d'avantages mais **ils participent, en plus des approches nutritionnelle, sportive et psycho-émotionnelle décrites précédemment, à un programme global individualisé, destiné à aider, responsabiliser et éduquer le patient à prendre lui-même soin de sa santé**.

Conclusions

Si les relations entre les systèmes nerveux et endocrinien sont connues de longue date, l'importance du système immunitaire dans les fonctions de communication est une donnée scientifique plus récente : il intervient d'une façon complexe en « dialoguant » en permanence avec les deux autres systèmes grâce aux nombreux signaux chimiques qu'il émet et aux récepteurs variés qu'il contient. Les trois systèmes sont étroitement imbriqués. Les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire sont ainsi les composants d'un même système de défense intégré.

Certes, le domaine que l'on appelait psychosomatique avait déjà préparé le terrain depuis qu'à la fin des années 50, la science médicale avait reconnu que la volonté de vivre était un facteur déterminant de guérison des maladies graves, telles que le cancer. Mais beaucoup d'experts se réfugiaient derrière l' « argument placebo ». Celui-ci a fait long feu. Toutes les découvertes de la PNI ont renversé le propos : l'effet placebo montre qu'en fait toute guérison est d'abord un processus interne à l'individu.

De plus, la cellule immunitaire ne peut être séparée de son contexte, de l'environnement dans lequel elle se trouve, du milieu dans lequel elle opère, lui-même constitué d'organes, de tissus et de cellules qui communiquent constamment au moyen de messages hormonaux, neuronaux et cytokiniques, *i.e.* de substances biologiquement actives. De même, les différents types de réponses du SI dépendent également de l'environnement dans lequel survient la rencontre avec l'agent pathogène. Le contexte (localisation, environnement, type de stimulus…) joue donc un rôle central dans le fonctionnement global de ce système intégré. Les interactions sont nombreuses… Aussi, prédire le déroulé des évènements, estimer les risques pathologiques alors que le sujet est lui-même plongé dans un contexte global multidimensionnel (génétique et épigénétique, régime alimentaire, activité physique, activité professionnelle, gestion de son stress, environnement psychosocial…) apparait difficile, voire impossible.

C'est ce qui fait dire à France Haour, directrice du laboratoire de neuro-endocrino-immunologie de l'INSERM à Paris qu' « *aucun chercheur ne nie plus que le psychique influence le somatique, ni que les hormones et le système immunitaire jouent sur nos états émotionnels. Mais nul ne sait comment régler le gros problème que cela pose : chaque personne est différente ! C'est vrai jusqu'au fond de nos cellules, puisque notre ADN n'est superposable à aucun autre […] La personne ne se met pas en équation, trop de facteurs sont en interaction* ». « *Il n'y a pas deux sujets identiques* ».

L'un des problèmes que pose cette révolution est opérationnel : si chaque être humain est un système à la fois hypercomplexe et unique, pourquoi traiter la santé industriellement ? Comment ne pas standardiser la production des médicaments ? Car à suivre la logique PNI jusqu'au bout, chaque patient devrait avoir son propre traitement… Mais n'est-ce pas justement ce que disent les médecines non conventionnelles et complémentaires, à commencer par la naturopathie ?

Sommes-nous alors à la veille d'une mutation ? Les pessimistes disent que non, rappelant le poids du complexe pharmaco-alimentaire tenu par quelques multinationales qui achètent les experts et ont tout intérêt à nous faire manger du poison pour mieux nous inonder de médicaments. Les optimistes font remarque que les thérapies hétérodoxes attirent un public croissant, même en France, en dépit de la rigidité de la Faculté. Mais surtout, dans des pays émergents comme le Brésil, la Colombie ou l'Inde, où les médecins et thérapeutes n'on pas à craindre d'être radiés de l'ordre

pour avoir soigné les pires maladies en usant de méthodes, qui, paradoxalement, sont à la fois très anciennes et à la pointe du futurisme (P. van Eersel, revue Clés[1]).

Si ces recherches scientifiques, avec leurs dénominations, sont récentes (globalement moins de 50 ans), la naturopathie repose sur le principe de force vitale, que l'on pourrait brièvement définir comme la force intrinsèque de l'individu, et qui assure l'élan vital de l'être (autrement dit son engagement, sa volonté dans l'action et dans la vie, telle que défini par la psychologie positive) et sa capacité d'autoguérison. Or, cette force vitale siège justement dans ces trois systèmes : SN, SE et SI… Les outils que la naturopathie développe depuis ses origines hippocratiques et qui font aujourd'hui la preuve scientifique de leur pertinence, ont justement pour objectif de renforcer ce processus d'autoguérison, *i.e.* d'activer son SI, soit directement, soit indirectement, via les SN et SE, et ce en tenant compte des particularités individuelles de chaque patient, de son mode de vie, de ses attentes, besoins et spécificités, loin de toute standardisation des conseils et recommandations….

Rappelons également que la naturopathie, comme la plupart des systèmes de santé traditionnels, est une « médecine participative » : elle conduit le patient à s'engager personnellement vers de plus hauts niveaux de bien-être et de santé en optimisant ses propres capacités autorégulatrices. Si le naturopathe est d'abord un éducateur, c'est parce que toute personne peut – et doit – apprendre à prendre elle-même soin de sa santé, rejoignant ici le second critère nécessaire au bonheur authentique de la psychologie positive : l'engagement indispensable à toute personne qui veut vivre une vie pleine de sens…

Je conclurais avec les mots de Bottaccioli (2006) : « *Comme on le voit, les nouvelles connaissances dans le domaine de l'immunologie demandent à la pratique médicale un changement important fondé sur l'acquisition de ce nouveau savoir mais aussi sur l'élargissement de sa manière de voir puisque, si le SI est un grand circuit à l'intérieur d'un réseau humain encore plus général, ces deux réseaux peuvent l'un comme l'autre être stimulés, régulés, modulés par une pluralité de stimuli, non seulement pharmacologiques mais aussi alimentaires, physiques ou émotionnels.*

C'est pour cela qu'il est extrêmement utile, même dans le traitement des maladies à forte composante immunitaire, d'avoir recours à ce qui, dans les médecines anciennes et non conventionnelles, s'est révélé exact à l'épreuve des faits, se prête à une vérification scientifique systématique et peut être utilement intégré dans une vision globale de la médecine moderne, […] une médecine intégrée qui n'est pas une voie médiane mais la recherche d'une synthèse médicale nouvelle et supérieure ».

[1] http://www.cles.com/enquetes /article/ces-mysteres-qui-nous-soignent

Bibliographie

Adam T.C., Epel E.S. 2007. Stress, eating and the reward system. *Physiol. Behav.* 91, 449-458.

Ader R. 1980. Presidential address: psychosomatic and psychoimmunologic research. *Psychosom. Med*. 42,307-322.

Ader R. 2000. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur. J. Pharmacol*. 405,167-176.

Agro A., Stanisz A.M. 1993. Inhibition of murine intestinal inflammation by antisubstance P antibody. *Reg. Immunol.* 5,120-1206.

Allain H. 2005. Effet placebo : le cerveau pris sur le fait. *Le concours médical* 127-29, 1602-1604.

Allison P.J., Guichard C., *et al.* 2003. Dispositional optimism predicts survival status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 21, 543-548.

Ameri P., Ferone D. 2012. Diffuse endocrine system, neuroendocrine tumors and immunity: what's new? *Neuroendocrinology* 95, 267-276.

Anand P., Kunnumakara A.B., *et al.* 2008. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceut. Res.* 25, 2097-2116.

Andersen B.L., Farrar W.B., *et al.* 2004. Psychological, behavioural, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 22, 3570-3580.

Anisman H., Baines M.G. *et al.* 1996. Neuroimmune mechanisms in health and disease :1 Health. *Can. Med. Assoc. J.* 155, 867-874.

Anisman H., Baines M.G *et al.* 1996b. Neuroimmune mechanisms in health and disease :2 Disease. *Can. Med. Assoc. J.* 155, 1075-1082.

Arnstein P. 2003. The placebo effect. *Seminars in Integrative Medicine* 1, 125-135.

Arrieta M.C., Bistritz L., Meddings J.B. 2006. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 55, 1512-1520.

Baral E., Nagy E., Berczi I. 1996. The effect of tamoxifen on the immune response. In: Kellen J., editor, *Tamoxifen: beyond the antiestrogen*. Boston: Birkhäuser, 137-178.

Barnes V.A., Orme-Johnson D.W. 2012. Prevention and treatment of cardiovascular disease in adolescents and adults through transcendental meditation program: a research review update. *Curr. Hypertens. Rev.* 8, 227-242.

Bartrop R.W. Luckhurst E. *et al*. 1977. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1, 834-837.

Benedetti F. 2008. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48, 33-60.

Benedetti F., Amanzio M., *et al.* 1997. Blockade of nocebo hyperalgia by cholecystokinine antagonist proglumide. *Pain* 71, 135-140.

Benedetti F., Pollo A., *et al.* 2003. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J. Neurosc.* 23, 4315-4323.

Benedetti F., Amanzio M., *et al.* 2006. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect*. J. Neurosci.* 26, 12014-12022.

Benedetti F., Arduino C., *et al.* 2007. When words are painful – unravelling the mechanisms of the nocebo effect. *Neuroscience* 147, 260-271.

Benedetti F., Carlino E., Pollo A. 2011. How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology* 36, 339-354.

Benschop R.J., Rodriguez-Feuerhahn M., Schedlowski M. 1996. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research and future directions. *Brain Behav. Immun.* 10, 77-91.

Berczi I., Baragar F.D. *et al.* 1993. Hormones in self tolerance and autoimmunity: A role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? *Autoimmunity* 16, 45-56.

Berczi I., Nagy E. 1994. Neurohormonal control of cytokins during injury. In: Rothwell N.J., Berkenbosch F., editors. *Brain control of the response to injury*. New York: Cambridge University Press, 32-107.

Besedovsky H.O., Sorkin E. *et al*. 1975. Hormonal changes during the immune response. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 150, 466-470.

Besedovsky H.O., Sorkin E. *et al*. 1977. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur. J. Immunol.* 7,323-325.

Besedovsky H.O., del Rey A.E. *et al*. 1979. Immunoregulation mediated by the sympathetic nervous system. *Cell. Immunol*. 48,346-355.

Besedovsky H.O., del Rey A.E. *et al.* 1985. Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clin. Exp. Immunol*. 59, 622-628.

Besedovsky H.O., del Rey A. 1992. Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines. *Front. Neuroendocrinol.* 13, 61-94.

Besedovsky H.O., del Rey A. 2007. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view. *Brain Behav. Immun.* 21, 34-44.

Billhut A., Lindholm C., *et al.* 2009. The effect of massage on immune function and stress in women with breast cancer – A randomized controlled trial. *Autonomic Neurosc. Basic Clin.* 150, 111-115.

Black D.S., Milam J., Sussman S. 2009. Sitting-mediation interventions among youth: a review of treatment efficacy. *Pediatrics* 124, 532-541.

Blackwell B., Bloomfield S.S., Buncher C.R. 1972. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 10, 1279-1282 [résumé].

Blalock J.E. 1984. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol*. 132,1067-1070.

Blalock J.E. 1994. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today* 15, 504-511.

Blalock J.E., Smith E.M. 1980. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotropic hormone and endorphins. *PNAS USA* 77, 4597-5972.

Blume J., Douglas S.D., Evans D.L. 2011. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain Behav. Immun.* 25, 221-229.

Borghetti P., Saleri R. *et al.* 2009. Infection, immunity and the neuroendocrine response. *Vet. Immunol. and Immunopat.* 130, 141-462.

Bottaccioli F. 2006. *Mieux connaitre son système immunitaire – son fonctionnement, les méthodes pour le renforcer, les recherches les plus récentes*. Editions du Dauphin, Paris, France. 171 p.

Brydon L., Walker C., *et al.* 2009. Dispositional optimism and stress-induced changes in immunity and negative mood. *Brain Behav. Immun.* 23, 810-816.

Bulloch K., Moore R.Y. 1981. Innervations of the thymus gland by brain stem and spinal cord in mouse and rat. *Am. J. Anat*. 162,157-166.

Cahn B.R., Polich J. 2006. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psycholog. Bul*. 132, 180-211.

Calder P.C., Albers R., *et al.* 2009. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr*. 101, suppl 1, S1-S45.

Campbell P.T., Wener M.H., *et al.* 2008. Effect of exercise on in vitro immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. *J. Appl. Physiol.* 104, 1648-1655.

Cantorna M.T., Zhu Y., *et al.* 2004. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamine D3 and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1717S-1720S.

Carver C.S., Smith R.G., *et al.* 2005. Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long term survivors of breast cancer. *Health Psychol*. 24, 508-516.

Chéné P.-A., Auquier M.-A. 2012. *Sophrologie – Gestion du stress*. Editions Ellébore, Paris. 206 p.

Ceddia M.A., Voss E.W., Woods J.A. 2000. Intracellular mechanisms responsible for exercise-induced suppression of macrophage antigen presentation. *J. Appl. Physiol.* 88, 804-810.

Chiesa A., Serretti A. 2009. Mindfulness-based stress reduction for stress managements in healthy people: a review and meta-analysis. *J. Altern. Complement. Med.* 15, 593-600 [résumé].

Cohen S., Alper C.M., *et al.* 2006. Positive emotional style predicts resistance to illness after experimental exposure to rhinovirus or influenza a virus. *Psychosom. Med.* 68, 809-815.

Colloca L., Benedetti F. 2005. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat. Rev. Neurosc.* 6, 545-552.

Cooper E.L. 2007. The immune system and Complementary and Alternative Medicine. *eCAM* 4, 5-8.

Creswell J.D., Myers H.F., *et al.* 2009. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behav. Immun.* 23, 184-188.

Dantzer R., O'Connor J.C., *et al.* 2008. From inflammation to sickness and depression : when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews* 9, 46-57.

Davidson R.J., Kabat-Zinn J., *et al.* 2003. Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom. Med*. 65, 567-570.

Daynes R.A., Araneo B.A. 1989. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin-2 and interleukin-4. *Eur. J. Immunol.* 19, 2319-2325.

Derecki N.C., Privman E., Kipnis J. 2010. Rett syndrome and other autism spectrum disorders – brain diseases of immune malfunction? *Mol. Psychiatry* 15, 355-363.

Dhabhar F.S. 2002. Stress-induced augmentation of immune function – The role of stress hormones, leukocyte trafficking, and cytokines. *Brain Behav. Immun.* 16, 785-798.

Dhabhar F.S. 2009. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16, 300-317.

Dhabhar F.S., Miller A.H. *et al.* 1996. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution – role of adrenal steroid hormones*. J. Immunol.* 157, 1638-1644 [résumé].

Dhabhar F.S., McEwen B.S. 1997. Acute stress enhance while chronic stress suppresses immune function in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain Behav. Immun.* 11, 286-306.

Dhabhar F.S., McEwen B.S. 1999. Enhancing versus suppressive effects of stress hormones on skin immune function. *PNAS USA* 96, 1059-1064.

Dhabhar F.S., Malarkey W.B. *et al.* 2012. Stress-induced redistribution of immune cells--from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1345-1368 [résumé].

Duriancik D.M., Lackey D.E., Hoag K.A. 2010. Vitamin A as a regulator of antigen presenting cells. *J. Nutr.* 140, 1395-1399.

Elenkov I.J. 2004. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann. NY Acad. Sci.* 1024, 138-146.

Elenkov I.J. 2008. Neurohormonal-cytokine interactions: implication for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem. Int.* 52, 40-51.

Elenkov I.J., Wilder R.L. *et al.* 2000. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev*. 52, 595-638 [résumé].

Elenkov I.J., Chrousos G.P. 2002. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann. NY. Acad. Soc.* 966, 290-303.

Ellsworth-Bowers E.R., Corwin E.J. 2012. Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression. *Nutr. Res. Rev.* 25, 180-192.

Enck P., Benedetti F., Schedlowski M. 2008. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 59, 195-206.

Eskandari F., Webster J.I. and Sternberg E.M. 2003. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis. Res. Ther.* 5, 251-265.

Esposito K., Nappo F., *et al.* 2002. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 106, 2067-2072.

Evans D. 2005. Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Med. Hypotheses* 64, 1-7.

Eyre H.A., Papps E., Baune B.T. 2013. Treating depression and depression-like bahavior with physical activity : an immune perspective. *Front. Psych.* 4, 1-27.

Fairey A.S., Courneya K.S., *et al.* 2005. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J. Appl. Physiol.* 98, 1534-1540.

Fang C.Y., Reibel D.K., *et al.* 2010. Enhanced psychosocial well-being following participation in a Mindfulness-Based Stress Reduction program is associated with increased Natural Killer cell activity. *J. Altern. Complement. Med.* 16, 531-538.

Farb N.A.S., Anderson A.K., Segal Z.V. 2012. The mindful brain and emotion regulation in mood disorders. *Can. J. Psychiatry* 57, 70-77.

Felten D.L., Felten S.Y., *et al.* 1987. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function. *Immunology* 100, 225-260.

Felten S.Y., Olschowka J.A. 1987. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptic like contacts on lymphocytes in the splenic with pulp. *J. Neurosci. Res*. 18, 37-48.

Festa A., D'Agostino Jr.R., *et al.* 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102, 42-47.

Field T., Cullen C., *et al.* 2001. Leukemia immune changes following massage therapy. *J. Bodywork Mov. Ther.* 5, 271-274.

Finniss D.G., Kaptchuk T.J., *et al.* 2010. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. The Lancet 375, 686-695.

Fjorback L.O. 2012. Mindfulness and bodily distress. *Dan. Med. J.* 59, B4547.

Freidenreich D.J., Volek J.S. 2012. Immune response to resistance exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* 18, 8-41.

Frishman W.H., Sinatra S.T., Moizuddin M. 2004. The use of herbs for treating cardiovascular disease. *Seminars Integ. Med*. 2, 23-35.

Getzels J.W., Csikszentmihalyi M. 1976. *The creative vision*. New York, Wiley.

Giltay E.J., Kamphuis M.H., *et al.* 2006. Dispositional optimism and the risk of cardiovascular death: the Zutphen Elderly Study. *Arch. Intern. Med.* 166, 431-436.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. 1997. Chronic stress modulates the virus-specific immune response to latent heroes simplex virus type 1. *Ann. Behav. Med*. 19, 78-82.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. ***et al.*** 1998. The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 840,649-655.

Glaser R. MacCallum R.C *et al.* 2001. Evidence for a shift in the Th1 to Th2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med.* 56, 477-482.

Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. 2005. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 243-251.

Gleeson M. 2007. Immune function in sport and exercise. *J. Appl. Physiol.* 103, 693-699.

Gleeson M., Bishop N.C. 2005. The T cell and NK cell immune response to exercise. *Ann. Transplant.* 10, 43-48.

Goh J., Kirk E.A., *et al.* 2012. Exercise, physical activity and breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Exerc. Immunol. Rev.* 18, 158-176.

Gouin J.-P., Hantsoo L., Kiecolt-Glaser J.K. 2008. Immune dysregulation and chronic stress among older adults: a review. *Neuroimmunomodulation* 15, 251-259.

Gracely R.H., Dubner R., McGrath P.A. 1982. Fentanyl reduces the intensity of painful tooth pulp sensations: controlling for detection of active drugs. *Anesth. Analg.* 61, 751-755.

Graham J.E., Christian L.M., Kiecolt-Glaser J.K. 2006. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach. *J. Behav. Med.* 29, 389-400.

Gray A.B., Telford R.D., *et al.* 1993. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25, 1252-1258.

Grevert P., Albert L.H., Goldstein A. 1983. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain* 16, 129-143 [résumé].

Griep E.N., Boersma J.W. et al. 1993. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol* 20, 469-474.

Grimble R.F. 2001. Nutritional modulation of immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 60, 389-397.

Haddad J.J. 2008. On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 370, 531-535.

Hadden J.W., Hadden E.M., Middleton E. 1970. Lymphocyte blast transformation: I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes. *J. Cell. Immunol*. 1, 583-595.

Haynal A., Posini W., Archinard M. 1997. *Médecine Psychosomatique, Aperçus psychosociaux*. Masson éditions.

Heesen C., Gold S.M., *et al.* 2007. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis – A review. *Psychoneuroendocrinology* 32, 604-618.

Ho R.C.M., Neo L.F., et al. 2010. Research on psychoneuroimmunology: does stress influence immunity and cause coronary artery disease? *Ann. Acad. Med. Singapore* 39, 191-196.

Holmes T.H., Rahe R.H. 1967. The social readjustment rating scale. *J. Psychosom. Res*. 11, 213-218.

Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. 2009. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med*. 71, 171-186.

Hróbjartsson A., Gøtzsche P.C. 2001. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N. Eng. J. Med.* 24, 1594-1602.

Ingelsson E., Hulthe J., Lind L. 2008. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 38, 502-509.

Ironson G., Hayward H. 2008. Do positive psychosocial factors predict disease progression in HIV-1? A review of the evidence. *Psychosom. Med.* 70, 546-554.

Irwin M.R., Miller A.H. 2007. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun.* 21, 374-383.

Janssen T. 2011. *Le défi positif – Une autre manière de parler du Bonheur et de la bonne santé*. Collection Les Liens qui Libèrent, Editions Pocket. 411p.

Kabat-Zinn J. 2003. Mindfulness-based interventions in context: past, present, and future. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 10, 144-156.

Kabat-Zinn J., Massion A.O., *et al.* 1992. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am. J. Psych.* 149, 936-943.

Kaplan M., Mutlu E.A., *et al.* 2007. Use of herbal preparations in the treatment of oxidant-mediated inflammatory disorders. *Complem. Ther. Med.* 15, 207-216.

Kelley K.W., Weigent D.A., Kooijman R. 2007. Protein hormones and immunity. *Brain Behav. Immun.* 21, 384-392.

Kemeny M.E., Schedlowski M. 2007. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav. Immun.* 21, 1009-1018.

Kiecolt-Glaser J.K. 2010. Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom. Med.* 72, 365-369.

Kiecolt-Glaser J.K., Glaser R. *et al.* 1996. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *PNAS USA* 93, 3043-3047.

Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., *et al.* 2002. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine : back to the future. *Psychosom. Med.* 64, 15-28.

Kiecolt-Glaser J.K., Robles T.F., *et al.* 2002b. Psycho-oncology and cancer : psychoneuroimmunology and cancer. *Annals of Oncology* 13, 165-169.

Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., *et al.* 2007. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom. Med.* 69, 217-224.

Kim H. 2011. Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med. J.* 52, 892-897.

Kin N.W., Sanders V.M. 2006. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J. Leukocyte Bio.* 79, 1093-1104.

Kinnaert P. 2006. Placebo et effet placebo (première partie) : définition, aspects cliniques, mécanismes. *Rev. Med. Brux.*, 499-504.

Knip M., Virtanen S.M., *et al.* 2010. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N. Eng. J. Med.* 363, 1900-1908.

Kohut M.L., Davis J.M., *et al.* 1998. Exercise effects on IFN-β expression and viral replication in lung macrophages after HSV-1 infection. *Am. J. Physiol.* 275, 1089-1094.

Kong J., Gollub R., *et al.* 2008. An fMRI study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J. Neurosci.* 28, 13354-13362.

Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. 2011. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J. Physiol. Pharmacol.* 62, 591-599.

Kushi L.H., Byers T., *et al.* 2006. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention : reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J. Clin.* 56, 254-281.

Lamm M.E. 1998. Current concepts in mucosal immunity. IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. *Am. J. Physiol.* 274, 614-617.

Lancaster G.I., Halson S.L., *et al.* 2004. Effects of acute exhaustive and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc. Immunol. Rev.* 10, 91-106.

Lazar S.W., Kerr C.E., *et al.* 2005. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport*. 28, 1893-1897.

Lee H.-P., Choi Y.-J., *et al.* 2012. Effect of spa spring water on cytokine expression in human keratinocyte HaCaT cells and on differentiation of CD4+ T cells. *Ann. Dermatol.* 24, 324-336.

Leserman J. 2008. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom. Med.* 70, 539-545.

Levine J.D., Gordon N.C., Fields H.L. 1978. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2, 654-657.

Li Y., Dai Q., *et al.* 2011. Fish consumption and severely depressed mood, findings from the first national nutrition follow-up study. *Psy. Res.* 190, 103-109 [résumé].

Lidstone S.C., Schulzer M., *et al.* 2010. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch. Gen. Psychiatry.* 67, 857-865.

Lopez-Garcia E., Schulze M.B., *et al.* 2004. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1029-1035.

Lopez-Garcia E., Schulze M.B., *et al.* 2005. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J. Nutr.* 135, 562-566.

Lutz A., Slagter H.A., *et al.* 2008. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cog. Sci.* 12, 163-169.

Marik P.E., Flemmer M. 2012. Immunonutrition in the surgical patient. *Minerva Anestesiol* 78, 336-342.

Marsland A.L., Cohen S., *et al.* 2006. Trait positive affect and antibody response to hepatitis B vaccination. *Brain Behav. Immun.* 20, 261-269.

Marx J. 1995. How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 270, 232-233 [résumé].

Mastorakos G., Pavlatou M., *et al.* 2005. Exercise and the stress system. *Hormones* 4, 73-89.

Mc Ewen B.S. 2000. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 886, 172-189.

Mc Ewen B.S. 2007. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873-904.

Mc Ewen B.S. 2009. The brain is the central organ of stress and adaptation. *Neuroimage* 47, 911-913.

Mc Ewen B.S., Stellar E. 1993. Stress and the individual - Mechanisms leading to disease. *Arch. Int. Med.* 153, 2093–2101.

McFarlin B.K., Flynn M.G., *et al.* 2005. Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 1315-1318.

Mc Vicar A.J., Greenwood C.R., *et al.* 2007. Evaluation of anxiety, salivary cortisol and melatonin secretion following reflexology treatment: a pilot study in healthy individuals. *Complem. Ther. Clin. Pract.* 13, 137-145 [résumé].

Metal'nikov S., Chorine V. 1926. Rôle des réflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann. Inst. Pasteur* 40, 893-900.

Meydani S.N., Meydani M., *et al.* 1998. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 68, 311-318.

Michishita R., Shono N., *et al.* 2010. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women. *Am. J. Med. Sci.* 339, 152-156 [résumé].

Mikolajczyk R.T., El Ansari W., Maxwell A.E. 2009. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutr. J.* 8, 31.

Miller J.J., Fletcher K., Kabat-Zinn J. 1995. Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen. Hosp. Psych.* 17, 192-200.

Montoro J., Mullol J., *et al.* 2009. Stress and allergy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 19, 40-47.

Nasermoaddeli A., Kagamimori S. 2005. Balneotherapy in medicine: a review. *Environ. Health Prev. Med.* 10, 171-179.

Ostir G.V., Markides K.S., et al. 2000. Emotional well-being predicts subsequent functional independence and survival. *J. Am. Geriatr. Soc.* 48, 473-478 [résumé].

Otero M., Lago R., *et al.* 2006. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology* 45, 944-950.

Pace T.W.W., Negi L.T., *et al.* 2009. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral response to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 34, 87-98.

Pacheco-López G., Engler H., *et al.* 2006. Expectations and associations that heal: Immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav. Immun.* 20, 430-446.

Peake J.M. 2002. Exercise-induced alterations in neutrophil dégranulation and respiratory burst activity: possible mechanisms of action. *Exerc. Immunol. Rev.* 8, 49-100 [résumé].

Pedersen B.K. 2009. The diseasome of physical inactivity – and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J. Physiol.* 587, 5559-5568.

Pedersen B.K., Hoffman-Goetz L. 2000. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol. Rev.* 80, 1055-1081.

Pedersen B.K., Febbraio M.A. 2008. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derives interleukin-6. *Physiol. Rev.* 88, 1379-1406.

Pedersen A., Zacharie R., Bovbjerg D.H. 2010. Influence of psychological stress on upper respiratory infection – a meta-analysis of prospective studies. *Psychosom. Med.* 72, 823-832.

Perdue M.H., McKay D.M. 1994. Integrative immunophysiology in the intestinal mucosa. *Am. J. Physiol.* 267,151-165.

Ploeger H.E., Takken T., *et al.* 2009. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc. Immunol. Rev.* 15, 6-41.

Potteiger J.A., Chan M.A., *et al.* 2001. Training status influences T-cell responses in women following acute resistance exercise. *J. Strength Cond. Res.* 15, 185-191.

Pressman S.D., Cohen S.2005. Does positive affect influence health? *Psychol. Bull.* 131, 925-971.

Quinn L.S. 2008. Interleukin-15: a muscle-derived cytokine regulating fat-to-lean body composition. *J. Anim. Sci*. 86, E75-E83.

Rapin J.R., Wiernsperger N. 2010. Possible links between intestinal permeability and food processing: a potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics* 65, 635-643.

Rasmussen H.N., Scheier M.F., Grennhouse J.B. 2009. Optimism and physical health: a meta-analytic review. *Ann. Behav. Med.* 37, 239-256.

Riban J.-M. 2006. *Du rôle des émotions dans la genèse des maladies – Une comparaison entre les représentations de la Médecine Traditionnelle Chinoise, de la Psychosomatique et de la Biomédecine*. Thèse de Docteur en Médecine, Université Bordeaux II, UFR des Sciences médicales.

Robinson F.P., Mathews H.L., Witek-Janusek L. 2003. Psycho-endocrine-immune response to mindfulness-based stress reduction in individuals infected with the human immunodeficiency virus: a quasiexperimental study. *J. Altern. Complement. Med.* 9, 683-694.

Ronsen O., Pedersen B.K., *et al.* 2001. Leukocyte counts and lymphocyte responsiveness associated with repeated bouts of strenuous endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* 91, 425-434.

Ronson A. 2006. Stress et charge allostatique : perspectives en psycho-oncologie. *Bulletin du cancer* 93, 289-295 [résumé].

Rothwell N.J., Hopkins S.J. 1995. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosc*. 18, 130-136.

Sarkar C., Basu B., *et al.* 2010. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav. Immun.* 24, 525-528.

Scheier M.F., Carver C.S. 1992. Effects of optimism on psychological and physical well-being: theoretical overview and empirical update. *Cogn. Ther. Res.* 16, 201-228.

Scott D.J., Stohler C.S., *et al.* 2008. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 220-231.

Segerstrom S.C. 2005. Optimism and immunity: do positive thoughts always lead to positive effects? *Brain Behav. Immun.* 19, 195-200.

Seligman M.E.P., Parks A.C., Steen T. 2004. A balanced psychology and a full life. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 359, 1379-1381.

Selye H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138, 32.

Selye H. 1950. *Stress*. ACTA, Montréal.

Senchina D.S., Kohut M.L. 2007. Immunological outcomes of exercise in older adults. *Clin. Interv. Aging* 2, 3-16.

Sequeira S., Ahmed M. 2012. Meditation as a potential therapy for autism: a review. *Autism Res. Treat.* 2012, 11p.

Shek P.N., Sabiston B.H., *et al.* 1995. Strenuous exercise and immunological changes – A multiple time point analysis of leukocytes subsets, CD4/CD8 ration, immunoglobulin production and NK cell response. *Int. J. Sports Med.* 16, 466-474 [résumé].

Solberg E.E., Halvorsen R., *et al.* 1995. Meditation : a modulator of the immune response to physical stress? A brief report. *Br. J. Sports Med*. 29, 255-257.

Solomon G.F., Moos R.H. 1965. The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. *Psychosom. Med*. 27, 350-360.

Souccar T. 2013. Maladies auto-immunes – Le régime hypotoxique Seignalet : un espoir pour les malades. *Les dossiers de Santé & Nutrition* n°19, 12p.

Stanisz A.M. Neuronal factors modulating immunity. *Neuroimmunomodulation* 1, 217-230.

Starkie R., Ostrowski S.R., *et al.* 2003. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-α production in humans. *FASEB* 17, 884-886.

Steensberg A., Toft A.D., *et al.* 2001. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. *J. Appl. Physiol.* 91, 1708-1712.

Steptoe A., Brydon L. 2005. Associations between acute lipid stress responses and fasting lipid levels 3 years later. *Health Psychol*. 24, 601-607.

Steptoe A., O'Donnell K., *et al.* 2007. Neuroendocrine and inflammatory factors associated with positive affect in healthy men and women. The Whitehall II Study. *Am. J. Epidemiol.* 167, 96-102.

Sternberg E.M. 1993. Hyperimmune fatigue syndromes: Diseases of the stress response? *J. Rheumatol.* 20, 418-421.

Stewart L.K., Flynn M.G., *et al.* 2005. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. *Brain Behav. Immun.* 19, 389-397.

Strom T.B., Disseroth B. *et al.* 1972. Alteration of the cytotoxic action of sensitizes lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenilate cyclase. *PNAS. USA* 69, 2995-2999.

Szentivanyi A., Filipp G. 1958. Anaphylaxis and the nervous system II. *Ann. Allergy* 16, 389-392.

Tamura J., Kubota K., *et al.* 1999. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin. Experiment. Immunol.* 116, 28-32.

Timmons B.W., Cieslak T. 2008. Human Natural Killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc. Immunol. Rev.* 14, 8-23.

Tolle E. 2010. *Le pouvoir du moment présent.* Edition française de 2010, J'ai Lu Bien-être, 256 p (Edition originale de 1999 : *The power of now*. Navato, CA : New World Library).

Tortorra G.J., Derrickson B. 2007. *Principes d'anatomie et de physiologie*. 4ème édition pour la traduction française, De Boeck & Larcier, Bruxelles, Belgique.

Turner J.R. 2009. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews* 9, 799-809.

Ulluwishewa D., Anderson R.C., *et al.* 2011. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J. Nutr.* 141, 769-776.

Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S. 2005. Stress as an endogenous adjuvant: augmentation of the immunization phase of cell-mediated immunity. *Int. Immunol.* 17, 1059-1069.

Walsh N.P., Gleeson M., *et al.* 2011. Position Statement – Part one: immune function and exercise. *EIR* 17, 6-63.

Wannemacher R.W., Pekarek R.S. *et al.* 1975. A protein from polymorphnuclear leukocytes (LEM) which affects the rate of hepatic amino acid transport and synthesis of acute-phase globulins. *Endocrinology* 96, 651-661.

Webster J.I., Tonelli I., Sternberg E.M. 2002. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu. Rev. Immunol*. 20, 125-163.

White J.F. 2003. Intestinal patophysiology in autism. *Exp. Bio. Med.* 228, 639-649.

Wichers H. 2009. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? *Anal. Bioanal. Chem.* 395, 37-45.

Witek-Janusek L., Albuquerque K., *et al.* 2008. Effect of Mindfulness Based Stress Reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav. Immun.* 22, 969-981.

Wolowczuk I., Verwaerde C., *et al.* 2008. Feeding our immune system : impact on metabolism. *Clin. Develop. Immunol.,* vol. 2008, 19p.

Woods J.A., Evans J.K., *et al.* 1998. Effects of maximal exercise on natural killer (NK) cell cytotoxicity and responsiveness to interferon-α in the young and old. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 53, 430-437 [résumé].

Young L.A. 2011. Mindfulness meditation: a primer for rheumatologists. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 37, 63-75.

Zhao G., Zhou S., et al. 2012. Effects of moderate and high intensity exercise on T1/T2 balance. Exerc. Immunol. Rev. 18, 98-114.

Zubieta J.-K., Bueller J.A. *et al.* 2005. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J. Neurosci.* 25, 7754-7762.

Zubieta J.-K., Stohler C.S. 2009. Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1156, 198-210.

Sites internet consultés

http://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocrate, le 19 mars 2013
http://lecerveau.mcgill.ca/index.php, le 21 mars 2013
http://fr.wikipedia.org/wiki/Mastocyte, le 2 avril 2013
http://fr.wikipedia.org/wiki/Fibromyalgie, le 9 avril 2013
http://fr.wikipedia.org/wiki/Striatum, le 9 avril 2013
http://en.wikipedia.org/wiki/Allostatic_load, le 02 mai 2013
http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_p/d_03_p_dou/d_03_p_dou.html#1, le 14 mai 2013

Table des figures et tableaux

Figure 1 – Les trois phases du syndrome général d'adaptation 10
Figure 2 – L'organisation du système nerveux 15
Figure 3 – Les différentes régions du cerveau humain 20
Figure 4 – Cerveau humain, régions cérébrales et circuits neuronaux 20
Figure 5 – Cycle général d'une hormone 23
Figure 6 – Résumé des principales hormones de l'hypothalamus et de l'hypophyse et de leurs rôles 24
Figure 7 – Physiologie des glandes surrénales 25
Figure 8 – Le réseau SN-SE-SI 37
Figure 9 – Résumé des principaux organes et voies de communication bidirectionnelles entre le SI et le système neuroendocrinien : cytokines pro-inflammatoires, axes HHS et somatotrope, activité thymique et hormones du tissu adipeux 44
Figure 10 – Le rétrocontrôle HHS-cytokines, exemple de mécanismes neuroendocriniens immunorégulateurs 48
Figure 11 – Voies impliquées dans la réponse immunitaire contrôlée et l'inflammation non contrôlée : rôle central des cytokines pro-inflammatoires et des glucocorticoïdes 51
Figure 12 – Réponses aux facteurs de stress 55
Figure 13 – Relation entre stress, fonction immunitaire et résultats pour la santé 56
Figure 14 – Le modèle du continuum stress – SI 60
Figure 15 – Résumé des évènements se déroulant dans le cerveau après l'administration d'un placebo 67
Figure 16 – Mécanismes de l'effet nocébo hyperalgésique 69
Figure 17 – Neurobiologie de l'effet placebo immuno-modulateur 71
Figure 18 – Bilan sur les relations médecines – malades et effet observé 73
Figure 19 – Bilan sur l'effet placebo 74
Figure 20 – Concept du mode d'action anti-inflammatoire des nutriments 83
Figure 21 – Relations multidirectionnelles entre stress, régime alimentaire et inflammation 85
Figure 22 – Mécanismes d'action potentiels de l'exercice sur l'immunité innée 89
Figure 23 – Mécanismes d'action potentiels de l'exercice sur l'immunité acquise 92
Figure 24 – De la sédentarité aux maladies 95

Tableau 1 – Les effets de l'activité des parties sympathique et parasympathique du SNA Sur les glandes 17
Tableau 2 – Résumé de quelques cytokines qui participent aux réponses immunitaires 33
Tableau 3 – Résumé des fonctions des cellules qui participent à la réponse immunitaire 34
Tableau 4 – Effets des hormones sur la sécrétion des cytokines 39
Tableau 5 – Quelques hormones et leurs actions modulatrices sur la réponse immunitaire 40
Tableau 6 – Le rétrocontrôle du SI sur la sécrétion d'ACTH, de la GH et de la prolactine 43
Tableau 7 – Altérations neuroendocrines dans l'arthrite rhumatoïde 49
Tableau 8 – Résumé des mécanismes en jeu lors de l'effet placebo pour différents systèmes/pathologies 68
Tableau 9 – Synthèse des effets placebo dans les pathologies inflammatoires et liées au SI 70
Tableau 10 – Résumé des effets des AGPI oméga 3, vitamines antioxydantes (A, C et E) et des pré- et probiotiques sur les marqueurs du SI et certaines pathologies humaines 83

Résumé

Le rapport entre le corps et l'esprit est sujet à débat depuis toujours. Aussi, un bref historique de ce concept de l'époque Gréco-romaine à aujourd'hui permet de situer le développement de la psycho-neuro-immunologie, science récente qui a pour objet l'étude des interactions entre comportement, système immunitaire, système nerveux et système endocrinien. Ainsi, dès les années 2000, la connaissance de ces relations bidirectionnelles entre le système immunitaire et le cerveau assoit l'hypothèse selon laquelle, via les changements immunitaires, les facteurs psychosociaux, et notamment le stress, influencent la santé et la maladie.

Des rappels anatomophysiologiques sur les trois systèmes en jeu sont d'abord donnés brièvement, afin d'en présenter l'organisation générale et le fonctionnement global. Une partie reprend notamment le concept de « cerveau des émotions » dont l'identification traditionnelle au système limbique nécessite d'être aujourd'hui reprécisée.

Le second chapitre s'attache à synthétiser les connaissances scientifiques actuelles portant sur la compréhension des interactions complexes entre signaux inflammatoires et immunitaires et plusieurs axes hormonaux, afin de mieux définir cette voie à double sens. Il en émerge aujourd'hui le concept d'un équilibre critique entre des hormones (hormone de croissance, prolactine, glucocorticoïdes, catécholamines, insuline et leptine) et des cytokines pro-inflammatoires (principalement IL-1, IL-6 et TNF-α), impliquant des organes du système immunitaire (tel que le thymus), du système nerveux et du système endocrinien ainsi que des tissus cibles (tissu musculaire et adipeux notamment). Cet équilibre influence directement la réponse immunitaire et donc l'évolution potentielle des infections et/ou la sévérité d'une pathologie lors des états inflammatoires. Réciproquement, le système immunitaire agit comme un organe sensoriel, informant le système nerveux d'une attaque antigénique ; activation immunitaire pouvant par ailleurs être perçue par le cerveau comme un agent stressant, qui s'il dure dans le temps, peut aboutir à l'exacerbation de la maladie et au développement des symptômes de la dépression chez les individus vulnérables…

Ces mécanismes neuro-immuns, qui mettent en jeu un langage biochimique commun aux trois systèmes, sont ensuite brièvement présentées pour plusieurs maladies, notamment d'origine inflammatoire ou immunitaire ; puis lors d'un stress aigu ou chronique, dont les effets sur l'organisme divergent. La dernière partie de ce chapitre fait le point sur les effets placebo et nocebo, application directe de ces interactions complexes entre cerveau et immunité.

Le troisième et dernier chapitre de ce mémoire étudie, d'un point de vue scientifique, l'influence des trois techniques naturopathiques majeures de la naturopathie sur le système immunitaire. Ainsi, des nutriments aux régimes alimentaires, la composition de l'assiette et l'ambiance psychosociale qui l'environne jouent un rôle prépondérant sur la modulation du système immunitaire et l'évolution de nombre de pathologies. De même, l'activité physique, sa durée et son intensité, agissent significativement sur les divers composants de l'immunité innée et de l'immunité acquise, mais également sur celle des muqueuses ou sur l'état inflammatoire de l'organisme. Les études scientifiques s'attachent aujourd'hui à en préciser les effets sur divers groupes de patients et les modalités de leur application. Enfin, l'hygiène psycho-émotionnelle a, on s'en doute au vue du sujet du mémoire, des répercussions importantes sur l'ordonnance du SI. Les techniques méditatives d'inspiration orientale comme les techniques antistress occidentales se révèlent en effet des outils puissants pour gérer au mieux la réaction au stress et favoriser en profondeur un état de bonne santé. Mais ces pratiques nécessitent un entrainement et donc un engagement personnel indispensable à toute personne qui veut vivre une vie pleine de sens… et le bonheur authentique.

La naturopathie, médecine intégrée et intégrative, traditionnelle et future, apprend donc à développer pleinement ses capacités d'autoguérison, à prendre soin de soi.